

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE NANCY

POUR OBTENIR

le Titre de Docteur de l'Université de Nancy

MENTION " PHARMACIE "

PAR

Michel PETITMENGIN

PHARMACIEN

DIPLOMÉ D'ÉTUDES SPÉCIALES DE SÉROLOGIE

Né le 18 Février 1921 à NANCY (M. et M.)

Étude comparée de quelques dérivés de la Thyroxine

sur

l'hypercholestérolémie expérimentale du rat

soutenue le 17 Décembre 1959 devant la Commission d'Examen

JURY

Président

MM. KAYSER

STEIMETZ

Juges..... }

M^{lle} BESSON

1959



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555807_0042

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE NANCY

POUR OBTENIR

le Titre de Docteur de l'Université de Nancy

MENTION " PHARMACIE "

PAR

Michel PETITMENGIN

PHARMACIEN

DIPLOMÉ D'ÉTUDES SPÉCIALES DE SÉROLOGIE

Né le 18 Février 1921 à NANCY (M. et M.)

Étude comparée de quelques dérivés de la Thyroxine

sur

l'hypercholestérolémie expérimentale du rat

soutenue le 17 Décembre 1959 devant la Commission d'Examen

JURY

Président

MM. KAYSER

STEIMETZ

Juges

M^{lle} BESSON



UNIVERSITE DE NANCY - FACULTE DE PHARMACIE

ADMINISTRATION

DOYEN

Professeur : F. KAYSER

ASSESSEUR

Professeur : A. MEUNIER

SECRETAIRE.....

Personnel Enseignant

Professeurs

M.	MEUNIER A.	Pharmacie galénique
Melle	FRANCOIS M. Th.	Matière médicale
MM.	KAYSER F.	Chimie
	FRANQUET R.	Botanique
	MARCHAL J.G.	Microbiologie
	STEIMETZ E.	Sciences naturelles
	BLOCH J.M.	Toxicologie
	SOLEIL J.	Pharmacie chimique
	BERNANOSE A.	Physique
Melle	BESSON S.	Pharmacodynamie

Maître de conférences-Agrégé

M.	BENE R.	Microbiologie
----	---------	---------------

Chargés de cours complémentaires

M.	MEUNIER A.	Hydrologie
Melle	FRANCOIS M. Th.	Hygiène
MM.	KAYSER F.	Biochimie technique
	FRANQUET R.	Cryptogamie
	MARCHAL J.G.	Parasitologie
	STEIMETZ E.	Mycologie-Minéralogie
	BLOCH J.M.	Chimie minérale
	SOLEIL J.	Chimie organique
	BERNANOSE A.	Optique et Acoustique
	GRANGER (Professeur à la Faculté de Droit)	Déontologie
Melle	BESSON S.	Techniques spéciales et méthodes modernes d'analyses
M.	BENE R.	Bactériologie
M.	ANZIANI P.	Caractères analytiques des sels
Mme	LASSEUR A.	Techniques spéciales d'analyses bactériologiques
MM.	MIRJOLET M.	Chimie analytique
	PIERFITTE M.	C.E.S. Chimie biologique

Chefs de travaux

M.	ANZIANI P.		Chimie
Mme	LASSEUR A.		Microbiologie-Parasitologie
MM.	MIRJOLET M.		Sciences pharmaceutiques
	PIERFITTE M.		Chimie biologique
	VILLOUTREIX J.	(délégué)	Micrographie
	MARTIN J.A.	(délégué)	Chimie
Melle	GIRARD Th.	(déléguée)	Microbiologie technique
Melle	LAURENT F.	(déléguée)	Physique

Doyen honoraire

: M. RICHARD, Recteur de l'Académie de
Montpellier.

Professeurs honoraires : M. CORDEBARD - M. DOURIS.

à ma femme

à tous les miens

A Monsieur le Professeur Raymond MICHEL, Professeur à l'Ecole de Médecine et de Pharmacie de Dijon, qui nous a accueilli avec tant de bienveillance à son laboratoire et a bien voulu orienter et diriger ce travail.

A Monsieur Roger TRUCHOT, Docteur d'Etat en Pharmacie, Chef de Travaux pratiques à l'Ecole de Médecine et de Pharmacie de Dijon, qui a mis si amicalement son grand savoir à notre disposition et nous a ouvert les portes de la recherche expérimentale.

A Monsieur Henri TRON-LOISEL, chargé de cours à l'Ecole de Médecine et de Pharmacie de Dijon, dont les encouragements et la sympathie éclairée nous ont permis de réaliser un projet qui nous était cher depuis longtemps.

nous adressons nos très sincères remerciements.

A nos juges

Monsieur le Doyen F. KAYSER qui a bien voulu prendre intérêt
à ce travail et nous a fait l'honneur de présider le jury de
cette thèse

Monsieur le Professeur E. STEIMETZ

Mademoiselle le Professeur S. BESSON

nous présentons ici l'expression de notre
respectueuse gratitude.

A nos maîtres de la Faculté de Pharmacie de Nancy.

ETUDE COMPAREE
DE QUELQUES DERIVES DE LA THYROXINE
SUR L'HYPERCHESTEROLEMIE EXPERIMENTALE DU RAT

INTRODUCTION GENERALE

Il y a quelques années à peine, on pensait que la thyroxine isolée par Kendall de la thyroïde en 1915 (46) et dont Harington avait effectué la synthèse en 1927 (41) et établi la constitution, était la seule hormone thyroïdienne. Cependant, dès 1952, un produit iodé nouveau : la 3 : 5 : 3' triiodothyronine était isolé du corps thyroïde par Roche, Michel et Lissitzky (66) tandis qu'il était identifié dans le sérum par Gross et Pitt Rivers (40).

La triiodothyronine aussitôt soumise à de nombreux essais biologiques se révéla plusieurs fois plus active que le dérivé tétraiodé : la thyroxine. Son effet sur la métamorphose du têtard est 3,8 fois plus importante d'après Shellabarger et Godwin (78), 5 fois plus d'après Roth (75). Son pouvoir préventif sur le goître expérimental du rat est également, selon les auteurs, de 3,5 à 6,2 fois plus intense. Elle est en outre de 3,5 à 5 fois plus active sur la consommation d'oxygène des tissus et le métabolisme de base. Ainsi il existe un parallélisme constant entre les activités de la tétraiodothyronine et celle de la triiodothyronine. La deuxième ne se distingue que par une activité plus importante quel que soit le test utilisé.

Mais des études ultérieures permettent à Roche, Michel et leurs collaborateurs d'identifier dans le sérum et dans la thyroïde du rat outre la thyroxine et la 3:5:3' triiodothyronine, la 3:3':5' triiodothyronine (71) et la 3:3' diiodothyronine (70).

Ils montrèrent par la suite, que plusieurs dérivés du catabolisme des iodothyronines sont présents dans les tissus.

Le catabolisme des produits hormonaux se manifeste, non seulement par des réactions de déhalogénisation, mais également par des dégradations oxydatives de la chaîne latérale alanine. Ainsi Roche, Michel et Tata (67) (69) ont tout d'abord reconnu la présence d'acides triiodo et tétraiodothyropropyruviques dans la bile, puis la présence d'acide 3:5:3' triiodothyroacétique dans le rein (68).

Tata (83) montra par ailleurs que des coupes de muscle, de rein, et de cerveau étaient capables de dégrader la thyroxine en 3:5:3' triiodothyronine, en acides tri et tétraiodothyropropioniques, tri et tétra iodothyroacétiques. Les formules des hormones et de leurs dérivés sont inscrites dans le tableau I. L'étude des activités biologiques des métabolites des produits de la sécrétion thyroïdienne a montré qu'ils ne possédaient pas ces propriétés avec une intensité équivalente à celle reconnue à la thyroxine et à la triiodothyronine. Ainsi, en 1955, Lerman et Pitt Rivers (49) observent que l'acide 3:5:3' triiodothyroacétique, administré à deux myxoédémateux à des doses quotidiennes de 1 à 4 mg ne provoque aucune augmentation du métabolisme basal

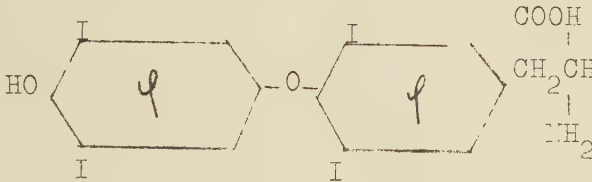
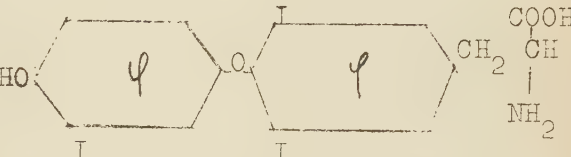
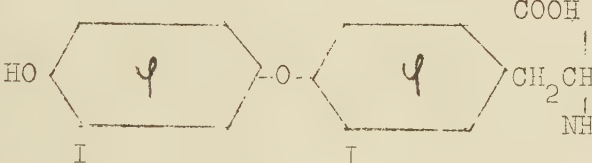
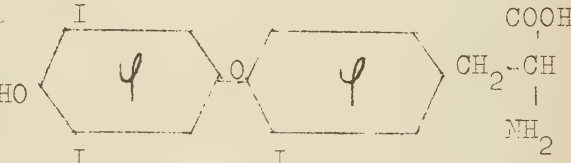
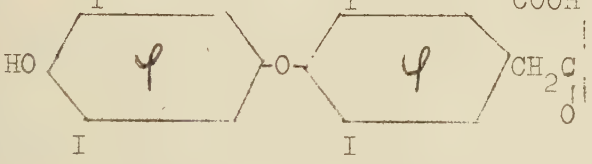
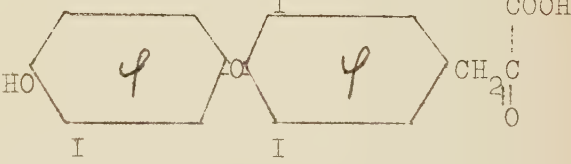
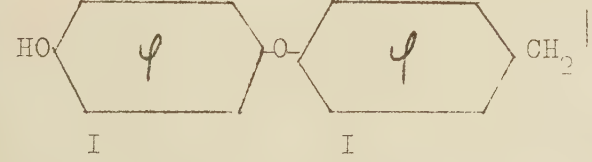
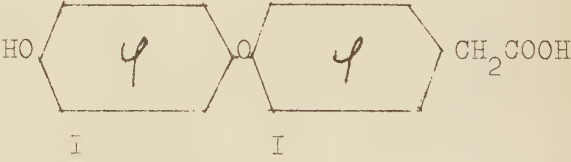
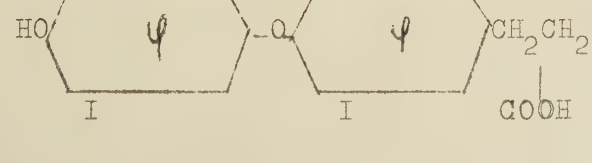
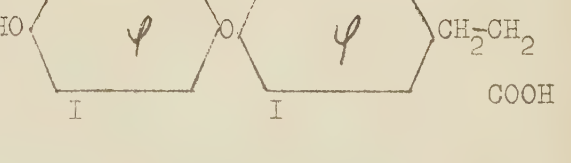
alors que le taux de cholestérol sérique subit une baisse importante. Raull, (63) confirmant les résultats de Pitt Rivers considère que le dérivé acétique homologué de la triiodothyronine ne possède qu'une action très faible sur le métabolisme de base alors qu'il agit efficacement sur le catabolisme du cholestérol, l'excrétion urinaire de créatinine, de phosphore, de sodium et de potassium. Ces faits montrent à l'évidence que des modifications dans la chaîne latérale alanine des iodothyronines sont susceptibles de produire une véritable dissociation des différentes activités thyroïdiennes. Dès lors, il paraissait d'un grand intérêt d'effectuer une investigation très large des propriétés biologiques des iodothyronines et de leurs homologues tissulaires.

L'activité d'un grand nombre de ces substances sur la métamorphose des batraciens a été étudiée par Bruice, Winzler et Kharasch (7) ainsi que par Michel et ses collaborateurs (72). On connaît également l'effet des plus importantes hormones thyroïdiennes sur la consommation d'oxygène, le goître expérimental et la concentration thyroïdienne de l'iode chez l'animal ainsi que leur comportement thérapeutique sur le goître exophtalmique (73).

Cependant le rôle de ces substances sur le métabolisme des lipides et plus particulièrement sur celui du cholestérol n'ont fait l'objet que de travaux limités, le plus souvent d'ordre clinique (87) (6) (18) (44) (49) (63) (34).

TABLEAU I

Iodothyronines et leurs principaux analogues de structure mis
en évidence dans les tissus

 Thyroxine	 3:5:3' triiodothyronine
 3:3' diiodothyronine	 3:3':5' triiodothyronine
 Aci. tétraiodothyropyruvique	 Aci. triiodothyropyruvique
 Aci. tétraiodothyroacétique	 Aci. triiodothyroacétique
 Aci. tétraiodothyropropionique	 Aci. triiodothyropropionique

A l'encontre de ce qui se produit pour les autres aspects de l'activité thyroïdienne, il n'existe point en effet de test rapide qui permette d'apprécier l'influence de la glande et de ses sécrétions sur le métabolisme du cholestérol. C'est sans doute la raison pour laquelle cette question est demeurée pendant longtemps mal connue. Quelques données récentes l'éclairent cependant d'un jour nouveau.

INFLUENCE DES HORMONES THYROIDIENNES ET DE LEURS METABOLITES SUR LA BIOGENESE ET LA TRANSFORMATION DU CHOLESTEROL DANS L'ORGANISME.

La thyroxine et ses analogues exercent une influence fort complexe sur la destinée du cholestérol et des lipides dans l'organisme. Tous les stades de leur métabolisme sont, dans un sens ou dans un autre influencés par la thyroïde.

a) Effet sur la cholestérolémie

Les propriétés hypocholestérémiantes des hormones thyroïdiennes sont connues depuis fort longtemps. On observe, en règle générale, une cholestérolémie élevée chez les sujets hypothyroïdiens tandis que l'on rencontre un taux abaissé chez les hyperthyroïdiens et, d'après Polonowski (61), certains auteurs considèrent la détermination du taux de cholestérol sérique comme aussi importante, sinon davantage, que celle du métabolisme basal pour établir un diagnostic d'insuffisance thyroïdienne et pour juger de l'efficacité d'un traitement. La relation inverse qui existe entre la concentration sérique du cholestérol et l'état d'activité du corps thyroïde a été retrouvée chez de nombreux animaux et peut

être considérée comme une loi générale bien qu'on ne puisse toujours relier de façon étroite les variations de la cholestérolémie aux changements de métabolisme basal ou au taux d'hormonémie.

b) Effet sur la biosynthèse du cholestérol.

La synthèse hépatique du cholestérol chez le rat (8) (76) (53) (17) et chez l'homme (51) (48) (35) est accélérée dans le cas d'hyperthyroïdie. Elle est au contraire freinée chez les sujets hypothyroïdiens (8) (77). On pense, à l'heure actuelle, que le mécanisme de ces actions réside en une augmentation hépatique du co-enzyme A. La thyroxine (82) (89), la triiodothyronine et l'acide triiodothyroacétique (54) produisent un enrichissement du foie en co-enzyme d'acétylation. Or l'importance de celui-ci au cours de la biogénèse du cholestérol et plus particulièrement au cours de ses premiers stades, est soulignée par un grand nombre de résultats expérimentaux. Son rôle est particulièrement bien connu en ce qui concerne la biosynthèse des précurseurs du squalène et des stérols dont le premier est l'acide acétyl acétique (12). Par ailleurs on a montré qu'il existe un parallélisme topographique étroit entre la biogénèse des stérols et la répartition du co-enzyme A (47) (4).

c) Effets sur l'élimination biliaire et intestinale du cholestérol.

Il est maintenant établi que la concentration biliaire du cholestérol ainsi que son élimination sont fortement accrues

chez les rats rendus hyperthyroïdiens tandis que l'effet inverse est observé chez les animaux éthyroïdés. De plus, d'après d'autres auteurs (91), le cholestérol marqué par le carbone 14 injecté au rat disparaît plus rapidement du sang d'un animal rendu hyperthyroïdien que du sang d'un animal témoin ou du rat thyroïdectomisé. Ces faits expérimentaux permettent de penser que, sous l'influence d'une hyperactivité du corps thyroïde, l'animal est capable d'excréter le cholestérol plus rapidement qu'à l'état normal tandis que l'ablation de la glande thyroïde produirait l'effet opposé.

Par ailleurs, on a montré que des rats soumis à un régime privé de stérols et traités par la thyroxine excrètent par les fèces des quantités bien plus importantes de cholestérol et de coprostérols que ne le font les animaux témoins et a fortiori les animaux thyroïdectomisés.

d) Effet sur le catabolisme du cholestérol.

De nombreux travaux ont établi, par des techniques d'ailleurs variées, que les hormones thyroïdiennes accélèrent la destruction du cholestérol dans l'organisme (36).

La dégradation du cholestérol conduit aux acides biliaires par scission de la chaîne latérale, oxydation du noyau et conjugaison, mais également à la prégnénolone, puis de là, à la progestérone et aux corticostéroïdes. Mais on ignore encore à l'heure actuelle si les hormones thyroïdiennes possèdent ou non

la propriété d'orienter dans un sens ou dans l'autre le métabolisme du cholestérol. Ce problème présente cependant un très gros intérêt, car on sait que la progestérone constitue en quelque sorte une plaque tournante d'où la biogénèse des stéroïdes s'oriente vers les corticostéroïdes mais aussi vers les oestrogènes et les androgènes.

En résumé, l'influence que possèdent les états thyroïdiens sur la cholestérolémie est la résultante d'un certain nombre d'effets différents, parfois même opposés exercés sur plusieurs des étapes de l'anabolisme et du catabolisme des stérols. Bien qu'accélégrant la formation du cholestérol dans le foie, les hormones thyroïdiennes n'augmentent pas la cholestérolémie mais au contraire l'abaissent. L'exagération du catabolisme doit donc être considérée comme l'effet primordial des sécrétions thyroïdiennes sur le cholestérol. Ce dernier, formé en quantité accrue dans le parenchyme hépatique, se trouve dégradé bien plus rapidement au niveau des tissus. L'administration de poudre de thyroïde produit ainsi un changement considérable de la répartition du cholestérol dans l'organisme. Dans le foie, organe de synthèse, le taux s'en trouve augmenté (15) ; dans le plasma, par contre la diminution est toujours importante.

Il faut noter qu'à l'action complexe de la thyroïde s'ajoutent les effets de bien d'autres facteurs sur le cholestérol sanguin. La régulation de la cholestérolémie semble résulter non d'un mécanisme simple mais de la juxtaposition de nombreuses influences (37). Peut-être une telle diversité recouvre-t-elle

en fait notre ignorance du mécanisme primaire exact de cette régulation.

Quel que soit le mécanisme de la régulation métabolique du cholestérol, l'extrait thyroïdien possède un effet hypocholestéremiant reconnu depuis fort longtemps et il constitue même une thérapeutique de choix des états hypercholestérolémiques (50) (81). La thyroxine et la triiodothyronine partagent cette activité mais on connaît peu l'influence des autres iodothyronines et de leurs analogues dont la découverte est beaucoup plus récente. Il n'a été effectué aucune étude d'ensemble des effets comparés de toutes ces substances sur la cholestérolémie alors que plusieurs travaux traitent de leur influence sur la métamorphose des tétards, le métabolisme de base ou le goître expérimental. C'est pourquoi il nous a semblé utile de comparer les effets des substances secrétées par le corps thyroïde et de leurs produits de métabolisme sur la cholestérolémie de l'animal d'expérience. Toutefois nous nous sommes attaché plus particulièrement à l'étude de la triiodothyronine et de l'acide triiodothyroacétique. La divergence de leur action sur le métabolisme basal d'une part et sur la cholestérolémie de l'autre est importante du point de vue biochimique car elle pose le problème du mode d'action de ces substances. En outre un tel fait pourrait avoir certaines conséquences pratiques si l'acide triiodothyroacétique ne possède qu'avec une intensité moindre les effets de la 3:5:3' triiodothyronine sur le métabolisme de base, le rythme cardiaque, le psychisme, tout en conservant dans son intégralité l'influence sur le catabolisme

des stérols, il pourrait se révéler une substance hypocholesté-
rémiante d'utilisation plus commode que les iodothyronines ou la
poudre de thyroïde.

Cependant nous n'avons pas limité nos recherches à la
triiodothyronine et à l'acide triiodothyroacétique. Les dérivés
iodothyropropioniques dont on sait qu'ils possèdent une action
extrêmement puissante sur la métamorphose du batracien tandis
que leur activité sur le métabolisme de base où leur effet anti-
goîtrigène chez les mammifères sont beaucoup moins marqués, ont
également retenu notre attention. Nous nous sommes proposé de
définir l'effet hypocholestérémiant du plus actif d'entre eux,
l'acide 3:5:3' triiodothyropropionique.

Nous avons voulu, enfin, mettre en parallèle les effets
cholestérolytiques des principales iodothyronines : 3:3'
diiodothyronine, 3:5:3' et 3:3':5' triiodothyronine et 3:5:3':5'
tétraiodothyronines. Il était intéressant d'établir si l'influence
qu'exerce chacune de ces substances sur le cholestérol sérique
était exactement superposable à leur effet sur le métabolisme
basal ou si au contraire la position des substituants iodés
était à elle seule capable d'entraîner une divergence entre ces
deux activités biologiques.

Nous avons tout d'abord étudié l'influence de la
triiodothyronine et celle de l'acide triiodothyroacétique sur
l'hypercholestérolémie produite chez le rat par l'ablation du
corps thyroïde ou sa destruction par irradiation. Plusieurs essais

ont été réalisés ; les conditions expérimentales ont été différentes à chaque fois afin de mettre en évidence l'action des substances essayées, et de comparer leur intensité. Nous avons recherché en outre l'influence de doses différentes et de la durée de l'expérience sur les résultats observés.

Par la suite nous avons également considéré les effets des substances thyromimétiques sur l'hypercholestérolémie expérimentale du rat provoquée par l'injection endoveineuse d'un tensioactif non ionique : le triton WR 1339. Mettant en oeuvre un protocole expérimental précis, nous avons cherché à faire de cet essai une épreuve d'activité hypocholestérolémiante de différents thyromimétiques tels que la thyroxine, la 3:5:3' triiodothyronine, la 3:3' diiodothyronine, la 3:3':5' triiodothyronine, l'acide 3:5:3' triiodothyroacétique et l'acide 3:5:3' triiodothyropropionique.

Si l'on observe que le foie est responsable pour la majeure partie de la biogénèse du cholestérol et de sa dégradation ainsi que du métabolisme des hormones thyroïdiennes, il paraît plausible qu'un rôle extrêmement important puisse être assigné au tissu hépatique lors du développement des propriétés hypocholestérolémiantes de ces dernières. Nous avons voulu vérifier cette hypothèse. Aussi la dernière partie de ce travail a-t-elle été consacrée à l'étude du comportement de la thyroxine lorsque le fonctionnement hépatique des animaux est modifié par la ligature du canal cholédoque ou une hépatectomie partielle.

L'exposé de l'ensemble de notre travail comprendra donc trois parties : la première présentera les résultats obtenus avec l'acide triiodothyroacétique et la triiodothyronine chez le rat thyroïdectomisé. Nous vérifierons à cette occasion la variation de l'acide ascorbique dans le sang et dans les surrénales. La seconde traitera des essais effectués chez le rat rendu hypercholestérolémique par le triton. La dernière partie enfin sera consacrée à l'étude de l'influence du fonctionnement hépatique sur l'action hypocholestérémiant des hormones thyroïdiennes.

Les sigles suivants seront employés au cours de l'exposé pour alléger le texte :

D L Thyroxine	T 4
3:5:3' triiodo-l-thyroxine	T 3
3:3':5' triiodo-DL-thyronine	T'3
3:3' Diiodo-DL-Thyronine	di Th
Acide 3:5:3' triiodothyroacétique	T A3
Acide 3:5:3' triiodothyropropionique	T P3

PREMIERE PARTIE

Influence de la 3:5:3' triiodothyronine et de l'acide
3:5:3' triiodothyroacétique sur les taux sanguin et
surrénalien de cholestérol chez le rat thyroïdectomisé

C'est un fait connu depuis longtemps que l'hypothyroïdie s'accompagne chez l'homme d'un taux généralement élevé de cholestérol plasmatique (52) (60). On observe un phénomène analogue chez l'animal d'expérience après ablation du corps thyroïde ou après traitement par un anti thyroïdien comme le thiouracile. L'hypercholestérolémie disparaît lorsqu'on administre de la thyroxine ou de la poudre de thyroïde (50) (88). La triiodothyronine possède un effet qualitativement comparable à celui de la thyroxine mais environ 5 fois plus important.

Pour notre part nous avons essayé de définir l'action de l'acide triiodothyroacétique (TA3) en comparaison de celle de la 3:5:3' triiodothyronine (T3). Lors de la première expérience, nous avons considéré simultanément le taux de Cholestérol et celui d'acide ascorbique dans le sang et dans les surrénales de l'animal en expérience. Il semble en effet que l'acide ascorbique joue un rôle dans l'anabolisme du cholestérol.

Méthodes analytiques

Dosage de la cholestérolémie

Nous avons employé la méthode de Delsal (19). Elle comprend l'extraction des lipides par le mélange méthylal-méthanol suivie d'une évaporation. La réaction de Liebermann-Burchard s'effectue après dissolution du résidu sec dans le chloroforme qui dissout les lipides sans entraîner les sels minéraux lesquels pourraient inhiber la réaction colorée.

Le mode opératoire est le suivant : le sang prélevé sur les animaux d'une même série est laissé à coaguler puis centrifugé ; 0,2 ml de sérum sont extraits par 3 fois 5 ml du mélange méthylal-méthanol (37) (20). Après centrifugation et évaporation de la solution claire, le résidu sec est repris par le chloroforme (3,5 ml) on ajoute alors 3,5 ml d'anhydride acétique.

L'addition de deux gouttes d'acide sulfurique concentré mesurées au compte-gouttes normal produit une teinte verte.

Après avoir laissé les tubes à l'obscurité pendant 25 à 27 minutes dans un bain d'eau à 21° C, la lecture colorimétrique s'effectue au spectrophotomètre UNICAM SP 500, à la longueur d'onde de 625 *m* m.

Une courbe d'étalonnage (fig. 1) a été préalablement établie, elle est répétée lorsqu'on change un des réactifs. Par ailleurs à

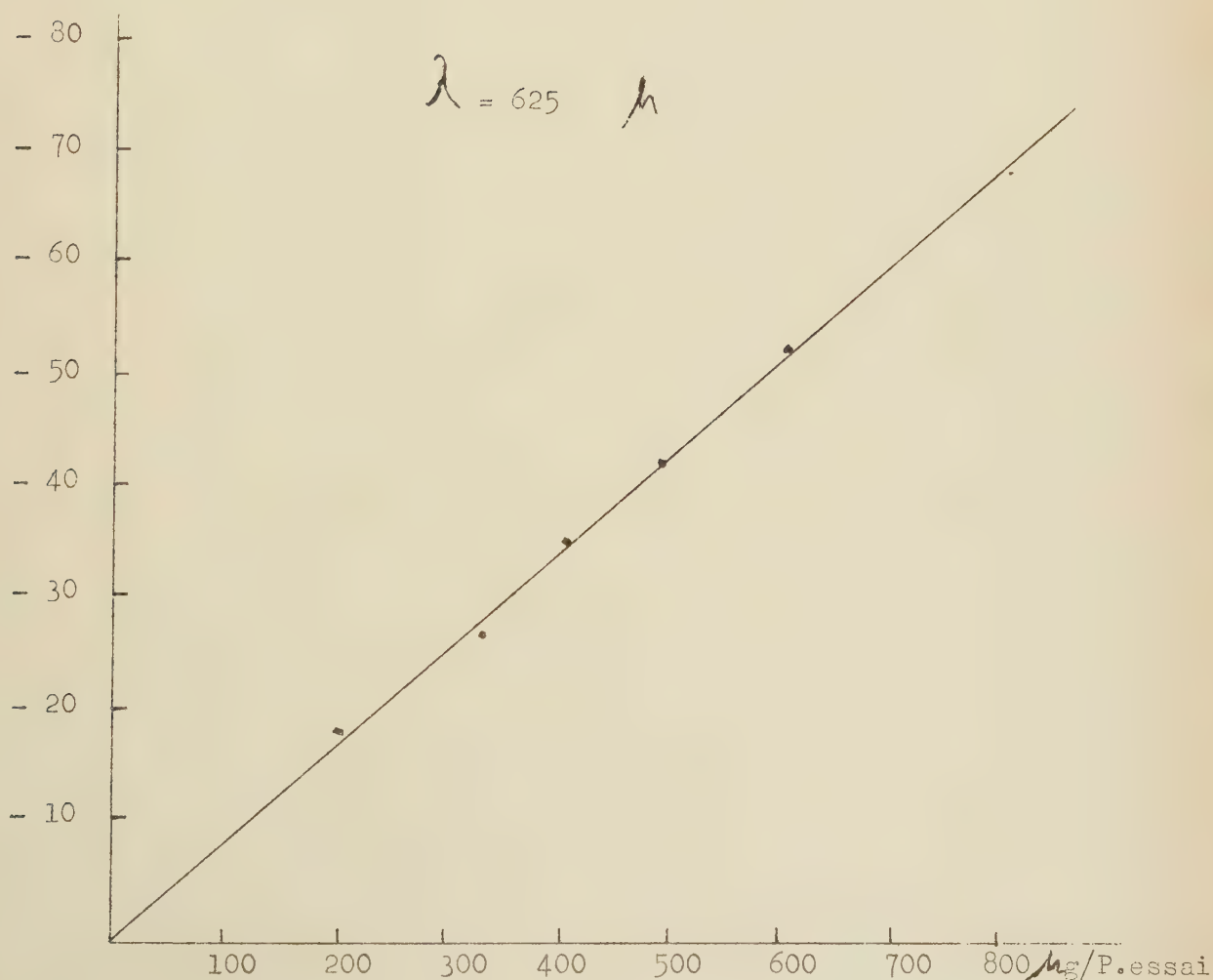
l'occasion de chaque dosage, un contrôle est effectué sur une solution chloroformique de cholestérol pur. Pour le dosage du taux de cholestérol surrénalien, les capsules surrénales sont prélevées dès le sacrifice et l'exsanguination des animaux. Elles sont aussitôt broyées en présence de sable de Fontainebleau. Cette opération est conduite à la température de 0°. L'extraction se continue ensuite comme pour le sérum.

DOSAGE DU CHOLESTEROL

Courbe d'étalonnage

(1)

Densité optique



Dosage de l'acide ascorbique

La méthode de Roe et Kuether (74) utilise la propriété de l'acide ascorbique de donner, après oxydation à l'état d'acide dicétonique une dinitrophénylosazone, en présence de 2,4 dinitrophénylhydrazine. Cette osazone de couleur rouge orangé est soluble et stable en milieu sulfurique concentré. L'intensité de la coloration peut être ainsi estimée photométriquement. La lecture s'effectue au spectrophotomètre UNICAM SP 500 ; la longueur d'onde d'absorption maxima est de 540 μ m.

Mode opératoire : La glande surrénale est broyée avec du sable de Fontainebleau et de l'acide trichloracétique à 4 %. Après repos de 5 minutes, puis centrifugation du mélange, l'oxydation est réalisée par addition de charbon végétal lavé à l'acide chlorhydrique. On agite énergiquement le mélange ; on filtre, une partie aliquote de 4 ml du filtrat est prélevée, on lui ajoute 50 μ l d'une solution de thiourée (à 10 % dans l'éthanol à 45°) puis 1 ml de solution de dinitrophénylhydrazine (solution à 25 % dans l'acide sulfurique environ 9 N) ; on maintient pendant 3 heures la solution au bain-marie à 37° C ; puis on porte dans la glace pilée et l'on ajoute très lentement 5 ml d'acide sulfurique à 85 % goutte à goutte à la burette. Pour éviter l'échauffement on renouvelle la glace qui refroidit le tube colorimétrique ; après un repos d'au moins trente minutes on effectue la lecture photométrique. Une courbe d'étalonnage établie à partir d'une solution d'acide ascorbique à 20 μ g/ml dans de l'acide trichloracétique à 4 % est reproduite sur la figure 2 .

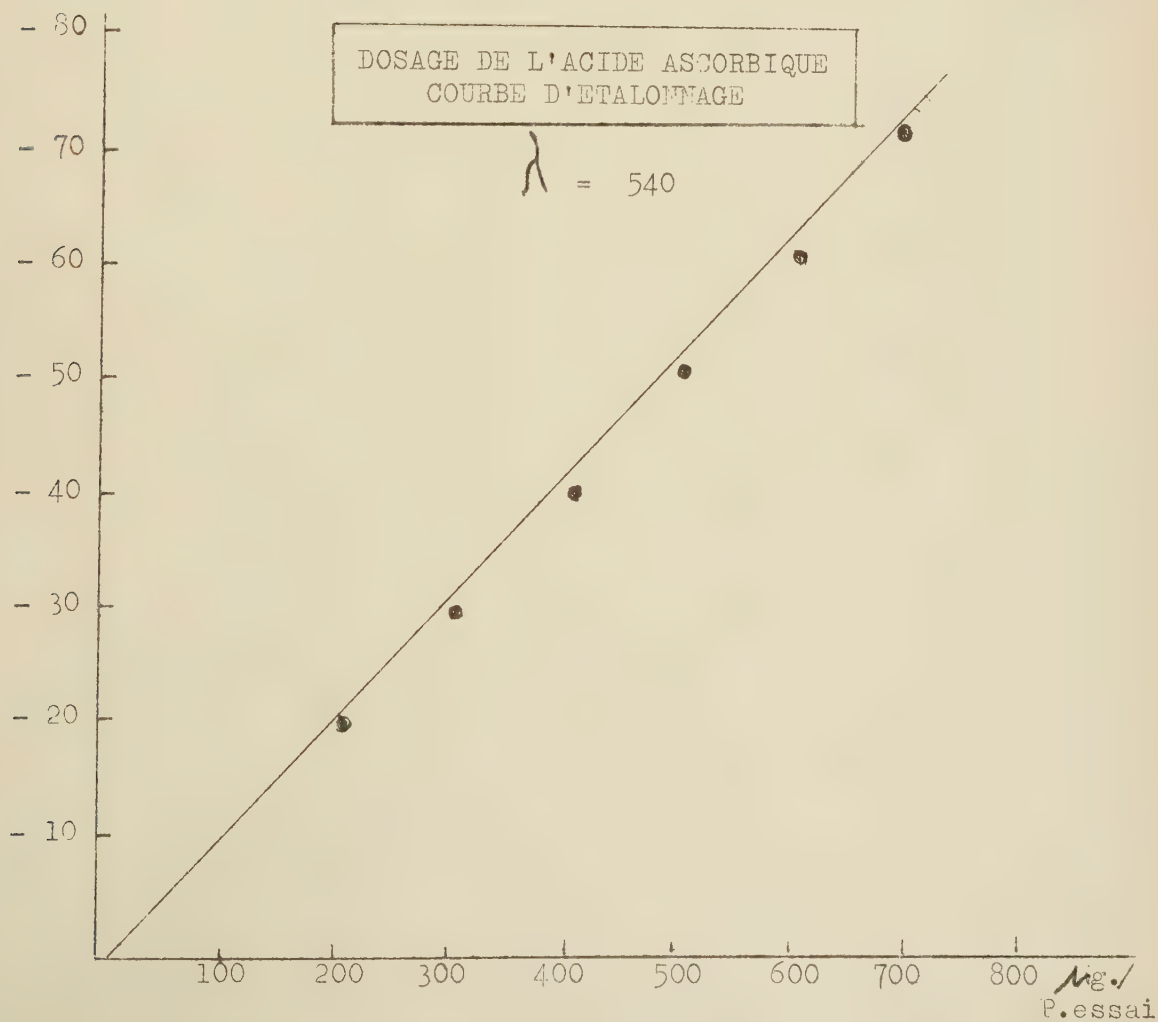
Chaque changement de réactif entraînera l'établissement d'une nouvelle courbe.

Lors de chaque dosage on emploie comme contrôle une solution d'acide ascorbique pur.

Dans le sang, l'extraction de l'acide ascorbique s'effectue en ajoutant au sang total le triple de son volume d'une solution d'acide trichloracétique à 6 %. Après centrifugation on poursuit suivant la méthode exposée plus haut.

densité optique

(2)



A - Action de la 3:5:3' triiodothyronine et de l'acide 3:5:3' triiodothyroacétique chez le rat thyroïdectomisé par voie chirurgicale.

Nous avons employé au cours de cette expérience le rat mâle Wistar thyroïdectomisé. L'utilisation de sujets thyroïdectomisés permet d'exclure toute influence des sécrétions thyroïdiennes endogènes et, accessoirement, elle présente un avantage analytique très appréciable puisqu'on rencontre chez ces animaux une très nette hypercholestérolémie.

L'ablation de la glande a été conduite selon la technique décrite en détail par Poumeau Delille (62). Afin d'éviter la tétanie que pourrait provoquer la lésion inévitable des parathyroïdes, il convient de donner, pendant la semaine qui précède et pendant les quelques jours qui suivent l'opération, du gluconate de calcium à 1 % dans l'eau de boisson. En outre la calcithérapie diminue beaucoup la sensibilité du nerf récurrent, nerf particulièrement exposé au cours de la thyroïdectomie. Plusieurs expériences ont été effectuées différant quant à la durée et quant aux doses de produits administrés aux animaux en expérience.

Première expérience : au cours d'un premier essai nous avons injecté aux rats des quantités relativement importantes d'acide triiodothyroacétique et de triiodothyronine. L'expérience n'a duré que quatre jours et les prélèvements ont été suffisamment rapprochés dans le temps.

Trente deux rats de même âge et provenant d'un même élevage ont été utilisés. Ces animaux avaient été thyroïdectomisés depuis plus de six semaines et pesaient en moyenne 280 grammes.

Les rats de la première série sont traités par la triiodothyronine. Ils reçoivent journellement cinq piqûres intra péritonéales régulièrement espacées d'une solution de T3 à 0,001 pour mille, rendue isotonique par le chlorure de sodium. Le volume de chaque injection est de 0,20 ml pour 100 gr de poids corporel et par jour.

Ceux du second lot ont été soumis à un traitement par l'acide triiodothyroacétique. Chaque jour cinq injections intra péritonéales ont été effectuées (0,20 ml d'une solution à 0,01 pour mille rendue isotonique, pour 100 g. de poids corporel).

Dans chaque série quatre rats ont été sacrifiés immédiatement avant le traitement, quatre 24 h. après la première injection, quatre autres, le jour suivant et les quatre derniers, après quatre jours.

On a recueilli par section cardiaque le sang des animaux anesthésiés par l'éther et l'on a prélevé les surrénales. Les dosages de l'acide ascorbique dans le sang et dans les surrénales ainsi que ceux du cholestérol ont été effectués pour chacun des lots d'animaux.

A titre de comparaison, les mêmes déterminations ont été faites sur le sang et les surrénales de quatre rats normaux, n'ayant subi aucun traitement, de même âge et de même provenance que les rats thyroïdectomisés utilisés au cours de l'expérience.

Schéma du protocole expérimental observé pour cet essai.

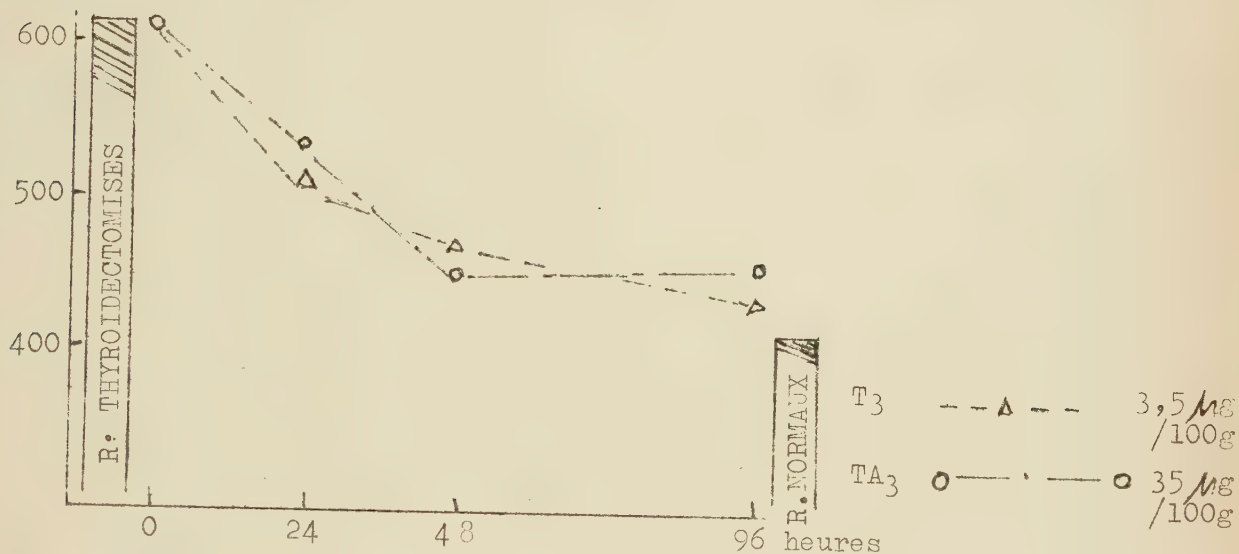
	4 rats N témoins	32 rats traités par T3				32 rats traités par TA3			
		lot 1	lot 2	lot 3	lot 4	lot 1'	lot 2'	lot 3'	lot 4'
Jour 1	+	+	injection de T3			+	injection de TA3		
Jour 2			+	injection T3			+	injection TA3	
Jour 3				+	inj. T3			+	inj. TA3
Jour 4					+				+

Les figures 3 et 4 et 5 et 6 rendent compte des résultats obtenus au cours de cette première expérience.

EFFET DE T_3 ET DE TA_3 SUR LE CHOLESTEROL
SERNAL. DU RAT THYROIDECTOMISE

Cholestérol mg/100 g

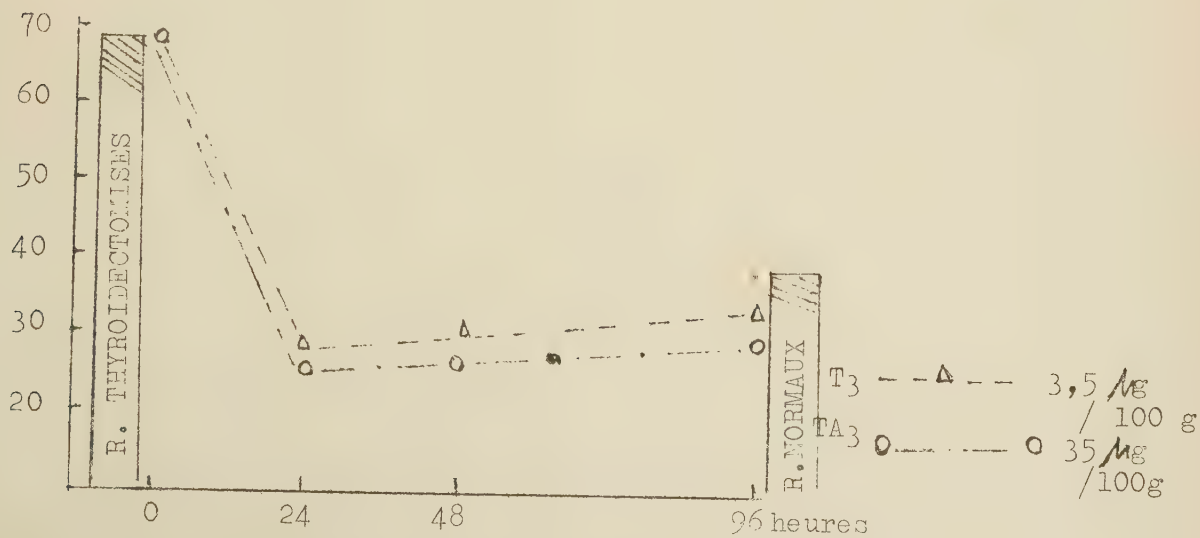
(3)



EFFET DE T_3 ET DE TA_3 SUR LA CHOLESTEROLEMIE
DU RAT THYROIDECTOMISE

Cholestérolémie mg/ 100 ml

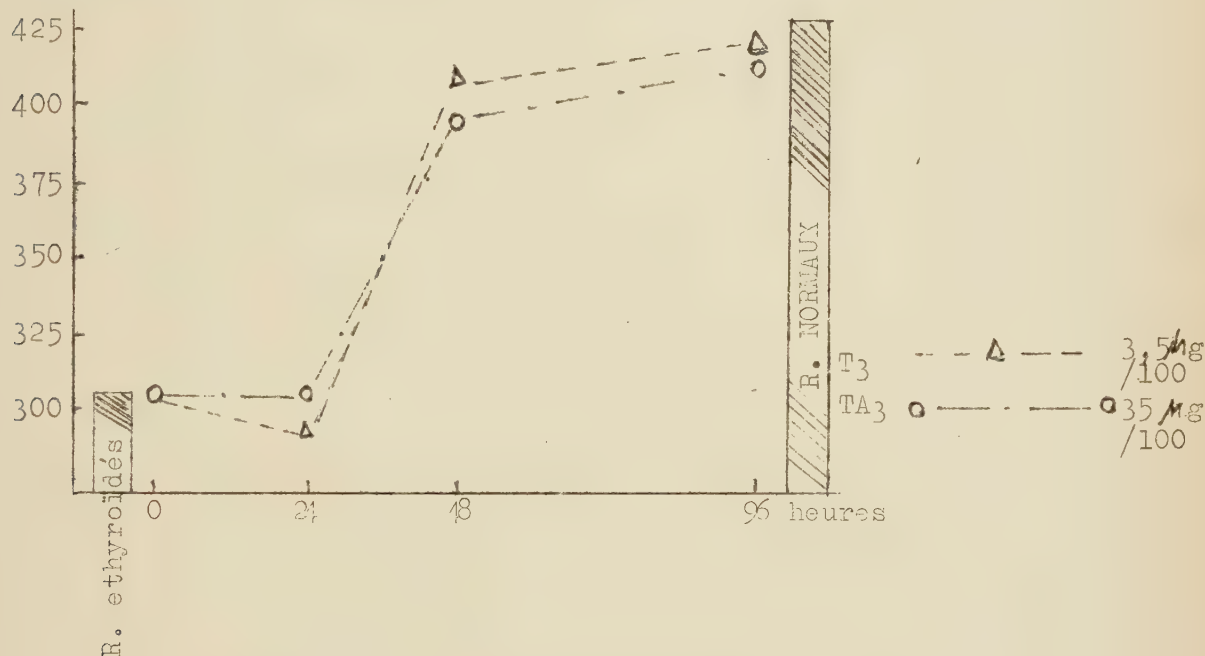
(4)



EFFET DE T_3 ET DE TA_3 SUR LE TAUX
D'ACIDE ASCORBIQUE SURÉNALIEN
CHEZ LE RAT THYROIDECTOMISÉ

Acide Ascorbique Surénalien mg/100 g.

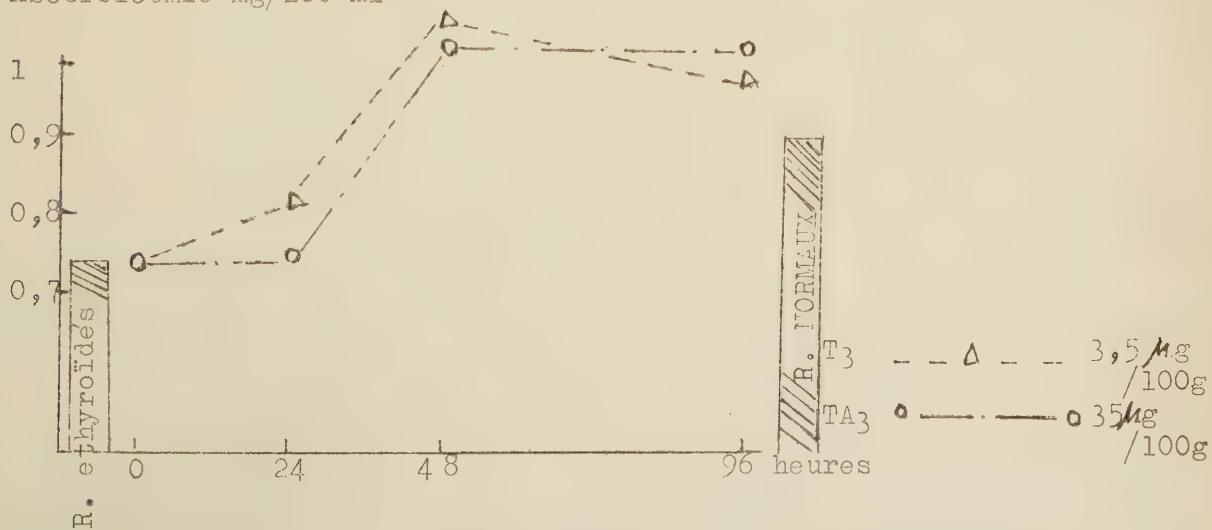
(5)



EFFET DE T_3 ET DE TA_3 SUR ASCORBICÉMIE
DU RAT THYROIDECTOMISÉ

Ascorbicémie mg/100 ml

(6)



Deuxième expérience

A la suite de ces résultats il nous a paru nécessaire d'effectuer de nouvelles recherches dans des conditions expérimentales différentes.

Le deuxième essai a également porté sur le rat thyroïdectomisé, mais il a été de durée plus longue que le précédent et les doses de T3 et de TA3 administrées ont été moindres.

Les animaux, d'un poids moyen de 180 g. et thyroïdectomisés depuis plus de deux mois, ont été répartis en trois séries. Chacune comprenait cinq rats. Les rats du lot I ont servi de témoins. Ils ont reçu une injection intra-péritonéale quotidienne d'une solution isotonique de chlorure de Sodium (0,9 ml par animal). Les rats de la seconde série ont été traités par la triiodothyronine dont ils ont reçu chaque jour pendant la durée de l'expérimentation une injection intra péritonéale d'une solution à 0,0005 pour mille rendue isotonique. A raison de 0,9 ml de solution par rat, ceci représente une dose de 0,25 ~~mg~~ g de triiodothyronine par jour pour 100 g. de poids corporel. Les animaux de la série III ont subi, dans des conditions similaires, un traitement par l'acide triiodothyroacétique. La dose quotidienne était de 2,5 ~~mg~~ g pour 100 g. de poids corporel. Les injections ont été également effectuées sous un volume de 0,9 ml d'une solution rendue à l'isotonie. Sur les animaux de chacune des séries on a pratiqué un prélèvement de sang immédiatement avant la première injection, puis chaque jour pendant six jours.

Enfin une dernière prise de sang a eu lieu après neuf jours de traitement.

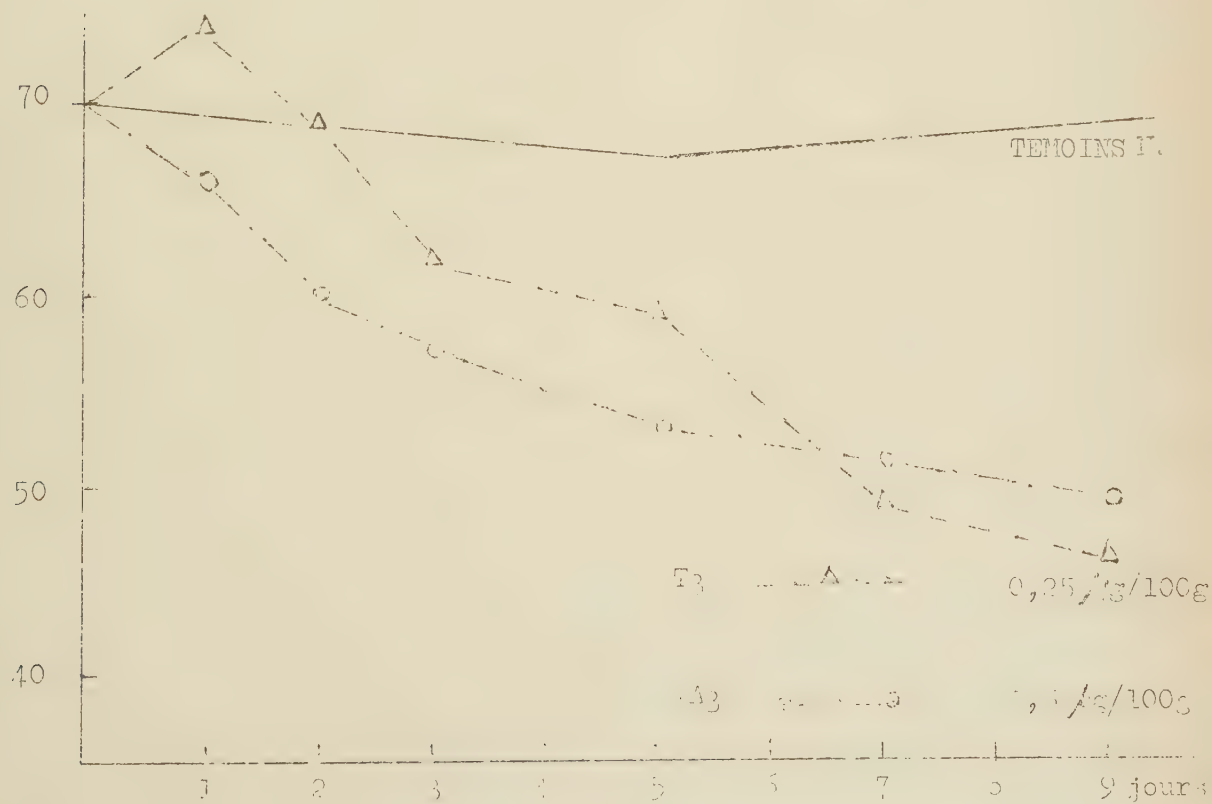
Le dosage du cholestérol est effectué chaque jour pendant quatre jours puis tous les deux jours sur le sérum après ponction de la veine caudale.

Les courbes de la figure 7 rendent compte des résultats de cette expérience.

ACTION DE T_3 ET DE T_{A3} SUR LA CHOLESTEROLEMIE
DU RAT THYROIDECTOMISE

Cholestérolémie mg/100 ml

(7)



B) Action de la 3:5:3' triiodothyronine et de l'acide 3:5:3' triiodothyroacétique chez le rat radiothyroïdectomisé.

La troisième série de recherches a été réalisée en vue d'observer tout d'abord l'évolution de la cholestérolémie et son élévation chez le rat après thyroïdectomie. Par la suite nous avons traité les animaux opérés devenus hypercholestérolémiques par l'acide triiodothyroacétique et par la triiodothyronine, opposant ainsi la lente élévation du cholestérol sanguin consécutive à l'ablation de la glande à sa chute brutale qui survient lorsqu'on administre des hormones thyroïdiennes.

Des rats thyroïdectomisés par le rayonnement radioactif de l'iode 131 ont été utilisés pour cet essai. La thyroïdectomie par l'iode radioactif met à profit la concentration rapide et prépondérante de cet élément par la glande thyroïde. Cette dernière se trouve alors totalement détruite sous l'influence de l'irradiation interne tandis que les autres tissus de l'organisme n'ont pas fixé l'iode et ne sont pas lysés, en particulier les parathyroïdes qui sont généralement lésées après ablation chirurgicale de la glande thyroïde.

Chacun des trente rats mâles en expérience, pesant en moyenne 100 g. a reçu une quantité de radio-isotope correspondant à un milli-curie.

On peut considérer qu'un tel traitement doit produire une thyroïdectomie totale et définitive car selon Goldberg et

Chaikoff (33) il suffit de 875 micro-curies de radioiode pour obtenir une lyse complète de la thyroïde du rat adulte. D'ailleurs nous avons pu nous en assurer après coup par l'autopsie des animaux sacrifiés.

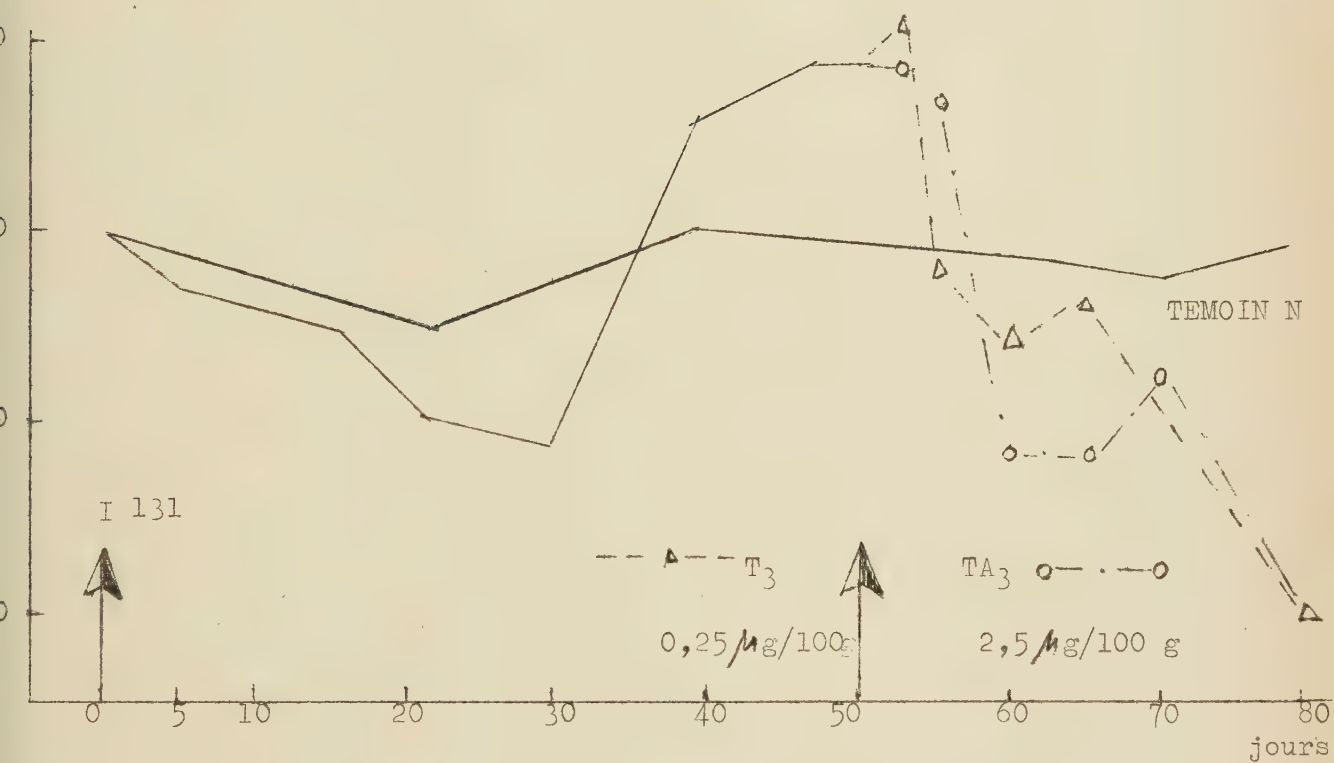
Nous avons déterminé la cholestérolémie des rats immédiatement avant l'irradiation, puis à des intervalles de cinq jours en général. Parallèlement les mêmes dosages ont été effectués sur un lot de cinq rats normaux témoins. Cinquante jours après l'injection d'iode radioactif on sépare les rats thyroïdectomisés, dont 23 ont survécu, en trois séries. Les animaux de l'une d'entre elle sont dès lors, et pendant trente jours traités par la triiodothyronine à raison de 0,25 μ g. pour cent grammes de poids corporel par jour. L'hormone est injectée quotidiennement par voie intra-péritonéales sous la forme d'une solution à 0,001 pour mille rendue isotonique par le chlorure de sodium. L'acide triiodothyroacétique est administré dans les mêmes conditions expérimentales, aux doses de 2,5 μ g pour 100 g. de poids corporel et par jour aux rats de la deuxième série. Cependant que les animaux du lot III et les animaux normaux témoins sont conservés sans traitement. Les analyses de sang sont poursuivies dans chacune des séries dans les mêmes conditions qu'auparavant jusqu'au sacrifice des animaux qui intervient après quatre-vingts jours d'expérience dont trente jours de traitement par la triiodothyronine et l'acide triiodothyroacétique pour les lots I et II.

Les résultats obtenus sont traduits par les courbes de la figure 8.

EFFETS DE T_3 ET DE TA_3 SUR
LA CHOLESTEROLEMIE DU RAT
RADIOTYROIDECTOMISE.

cholestérolémie mg/100 ml

(8)



Nous avons en outre constaté par deux analyses effectuées respectivement les 66 et 80èmes jours de l'essai que le taux de cholestérolémie des rats thyroïdectomisés non traités restait pratiquement constant en fin d'expérience.

DISCUSSION DES RESULTATS

L'analyse des résultats obtenus lors des essais décrits plus haut appelle les commentaires suivants :

1°) La thyroïdectomie, comme nous l'attendions, conduit à une élévation de la cholestérolémie. Au cours de la première expérience ce taux est passé de 36 mg/100 ml à 69 mg/100 ml ; et parallèlement le taux de cholestérol surrénalien a subi une augmentation également importante. Dans le même temps, le taux d'acide ascorbique dans le sang et dans les surrénales a subi une diminution sensible.

L'emploi de doses d'hormones de 3,5 μ g/100 g/jour pour T3 et de 35 μ g/100 g/jour pour TA3 a rétabli l'équilibre habituel en quatre jours. Lorsque les doses d'hormones sont moins importantes (expérience II) l'on constate une baisse plus progressive de la cholestérolémie qui toutefois atteint un niveau très inférieur au taux remarquablement constant des témoins. Une évolution semblable de la cholestérolémie a été constatée après la radiothyroïdectomie (figure N° 8). Cependant on a pu constater que l'hypercholestérolémie ne se produit pas immédiatement après l'administration d'I 131. Pendant la quinzaine de jours suivant le traitement par le radioiode, le taux du cholestérol sérique des rats reste absolument comparable à celui enregistré chez les témoins ; ensuite il diminue. Cette baisse est très vraisemblablement due à la mise en liberté de la totalité des hormones stockées dans la glande. Ce n'est qu'après 5 à 6 semaines que

s'établit l'hypercholestérolémie : au quarante-cinquième jour de l'expérience, nous avons trouvé un taux de cholestérol sanguin de 70 mg/100 ml chez les rats traités alors qu'il demeurerait de l'ordre de 60 mg/100 ml chez les témoins.

2°) Il était important d'analyser les comportements de l'acide triiodothyroacétique et de la triiodothyronine et surtout de comparer la rapidité d'action de ces deux substances car c'est un problème qui a été discuté, du moins en ce qui concerne certaines de leurs activités thyromimétiques (55) (84). Il n'eût pas été étonnant a priori de constater un effet plus immédiat de l'acide triiodothyroacétique car selon certains auteurs, il agirait dans bien des cas sans temps de latence. Cependant nous n'avons rien remarqué de tel au cours de la première expérience (figure N° 4). Après 24 heures de traitement, la triiodothyronine a abaissé la cholestérolémie de 69 mg/100 ml à 28 mg/100 ml tandis que le résultat enregistré avec son homologue acétique est sensiblement le même. Toutefois les courbes du graphique 7 correspondant à la seconde expérience semblent indiquer qu'au cours de cet essai, le dérivé acétique a agi un peu plus rapidement que la triiodothyronine. Avec cette dernière, après 48 heures de traitement, le taux de cholestérol sanguin n'a pratiquement pas évolué tandis qu'avec le premier, il est passé de 70 à 59 mg,5/100 ml. Par la suite cette différence s'estompe ; après sept jours de traitement, les taux de cholestérolémie sont respectivement de 50,5 mg et 49,5 mg/100 ml chez les deux lots d'animaux en expérience. Il existe une certaine contradiction entre ces résultats et ceux de l'essai précédent au cours duquel nous avons

observé que les deux produits agissaient sur le cholestérol sanguin avec la même rapidité. Cependant la divergence d'effet observée au cours du présent essai est peu significative ; on remarquera en effet que les deux courbes représentatives qui sont dans leur majeure partie grossièrement parallèles présentent une différence seulement dans la section correspondant au premier jour du traitement. Or, l'écart des résultats de la vingt-quatrième heure d'expérience n'est que d'un peu plus de 8 %. Des perturbations importantes d'une ou deux cholestérolémies individuelles seraient susceptibles de produire un tel écart et l'expérience montre que l'on peut enregistrer quelquefois des variations quotidiennes de cette importance pour des séries de 5 sujets.

L'absence de signification de ces différences est d'ailleurs confirmée par le fait qu'il ne s'est produit au cours de la troisième expérience (figure n° 8) aucune divergence qualitative importante entre les effets de la triiodothyronine et ceux de l'acide triiodothyroacétique. En particulier, la rapidité d'action s'est révélée sensiblement identique pour les deux produits. L'hypothèse d'une action immédiate du dérivé acétique opposée à l'effet retardé dans le temps de la thyronine iodée n'a donc pu être vérifiée. D'autre part chez les rats radiothyroïdectomisés, on peut opposer à la lenteur avec laquelle s'installe l'hypercholestérolémie après l'irradiation, la rapidité de la déplétion du taux sérique du cholestérol à la suite de l'administration à ces animaux de triiodothyronine ou

d'acide triiodothyroacétique en quantités suffisamment importantes.

3°) Du point de vue quantitatif il s'est avéré au cours de chacun des trois essais que l'acide triiodothyroacétique possède une influence hypocholestérolémiante égale à celle de la triiodothyronine employée à doses dix fois moindres.

C O N C L U S I O N

Les trois groupes d'expériences entrepris en vue de définir et de comparer l'action de la triiodothyronine et celle de l'acide triiodothyroacétique sur la cholestérolémie du rat thyroïdectomisé nous ont amené à des conclusions du même type.

1°) L'acide triiodothyroacétique présente chez le rat thyroïdectomisé des propriétés hypocholestérolémiantes relativement intenses. Alors qu'il ne possède que le cinquantième de l'activité de la triiodothyronine sur la consommation d'oxygène des tissus et sur le goître expérimental, il produit les mêmes effets que l'hormone sur la cholestérolémie du rat, pour des doses dix fois supérieures seulement. Il s'agit là d'un exemple de dissociation des effets biologiques prothyroïdiens des substances dérivées des iodothyronines. Du point de vue théorique ce fait permet de penser que l'effet hypocholestérimiant des iodothyronines et de leurs analogues n'est pas seulement le simple corollaire de leur action sur le métabolisme de base. S'il en était ainsi, il ne se présenterait aucune divergence entre les effets de ces substances sur la consommation d'oxygène et le taux de cholestérol circulant. En fait les dérivés thyroïdiens doivent agir sur le catabolisme du

cholestérol par un mécanisme sans doute beaucoup plus spécifique.

2°) Nous n'avons pu mettre en évidence aucune différence significative des rapidités d'action de la triiodothyronine et de l'acide triiodothyroacétique ; les deux produits ont agi sur la cholestérolémie du rat thyroïdectomisé avec la même intensité et dans les mêmes délais. On sait cependant qu'en de nombreuses circonstances (84) (85), l'acide triiodothyroacétique agit immédiatement tandis que les effets de la triiodothyronine ne s'imposent qu'après un temps de latence. D'aucuns en ont conclu que le dérivé acétique était le véritable produit actif et que l'hormone, avant d'agir, subissait, in situ, une transformation de sa chaîne alanine en reste acétique. Nos résultats ne confirment pas ce point de vue, cependant ils ne sont pas en contradiction formelle avec cette hypothèse. La baisse de la cholestérolémie est un phénomène relativement lent. Il faut généralement attendre plusieurs jours pour percevoir l'effet d'un traitement, dans ces conditions le temps de latence qui précède l'action de la triiodothyronine et qui n'excède pas quelques heures, pourra passer inaperçu. Par ailleurs, il se pourrait également que la forme active de l'hormone varie avec l'effet considéré. Si l'acide triiodothyroacétique est la véritable substance agissant sur le métabolisme et sur la consommation d'oxygène des cultures de tissus in vitro, il n'est pas obligatoirement la seule structure chimique active dans les autres cas. La triiodothyronine agit peut-être directement sur le cholestérol sanguin sans devoir passer au préalable à l'état de dérivé acétique.

DEUXIEME PARTIE

ETUDE de l'action comparée de la DL Thyroxine
de la 3:5:3' triiodothyronine, de la 3:3':5'
triiodothyronine, de la 3:3' diiodothyronine, de l'acide 3:5:3'
triiodothyro-acétique et de l'acide 3:5:3' triiodothyropropionique
sur l'hypercholestérolémie du rat
traité par le triton WR 1339

L'étude comparative des propriétés hypocholestérémiantes de plusieurs iodothyronines et de certains de leurs analogues nous a paru nécessiter l'emploi de plusieurs tests de signification différente car les effets de telles substances sur le métabolisme du cholestérol sont de nature très complexe.

Nous avons pensé ainsi à créer chez l'animal d'expérience, par l'administration d'un agent chimique approprié, une hypercholestérolémie transitoire importante, l'essai consistant alors, à empêcher ou du moins à diminuer la hausse du cholestérol sanguin en injectant les substances à essayer. Celles-ci sont nécessairement employées à doses élevées. Un tel protocole expérimental présente plusieurs avantages.

a) Les essais d'une durée de quelques jours, faciles à préparer et à réaliser peuvent être multipliés. Ceci permet d'effectuer pour chacune des substances employées plusieurs expériences en variant les doses et d'établir ainsi des comparaisons d'activités.

b) Pour obtenir une réponse dans la limite de temps assigné par l'effet transitoire de l'agent hypercholestérolémiant les doses de produits injectés aux animaux en expérience doivent être relativement élevées. Dès lors l'intervention des sécrétions thyroïdiennes endogènes, quantitativement beaucoup moins importantes, peut être tenue pour négligeable et il n'est pas nécessaire d'utiliser des animaux thyroïdectomisés.

c) Les essais exécutés dans ces conditions revêtent une signification moins complexe que les précédents. On peut penser qu'en un laps de temps aussi court que quelques jours, en présence d'une hypercholestérolémie considérable, l'influence des substances essayées sur le métabolisme du cholestérol se traduit surtout par une exagération du catabolisme et de l'élimination biliaire. Les effets sur la biogénèse hépatique du stérol et la concentration du Co-enzyme A se produisent mais ils ne sont susceptibles d'apporter que des modifications mineures à la cholestérolémie au regard des variations de forte amplitude que subit cette dernière au cours de l'essai. Ainsi les résultats enregistrés traduisent-ils essentiellement l'activité "cholestérolitique" des substances essayées.

L'agent hypercholestérolémiant choisi est le TRITON WR 1339 fourni par la firme Haas et Rohm de Philadelphie (USA). Il s'agit d'un paraïso-octylpolyoxyéthylène-phénol qui se présente sous la forme d'un liquide de grande viscosité, tensio-actif.

hypercholestérémiantes de différentes substances tensio actives observèrent que le Tween 80 et le Triton étaient parmi les plus actifs mais ils ne surent déterminer le mode d'action de ces produits. Friedman et Byers (25) confirmèrent les résultats de Kellner et ils établirent que l'élévation du taux du cholestérol sanguin provoqué par le triton n'est pas due à une accélération de la synthèse hépatique du stérol mais plutôt à sa mobilisation dans le plasma. Le triton diminue d'ailleurs d'une façon très marquée la vitesse de disparition d'un lipide injecté dans la circulation générale. Toutefois, Frantz et Hinkelman (23) employant l'acétate radio-actif crurent mettre en évidence une accélération de la biosynthèse du cholestérol dans le foie sous l'influence du triton. L'hypercholestérolémie que provoque ce dernier ne serait, d'après eux, que la conséquence d'une exagération de l'anabolisme. Ces conclusions furent critiquées par Friedman et Byers ainsi que par Hirsch et Kellner (26) (43). Si l'excès de cholestérol sanguin était dû à une synthèse hépatique accrue du stérol, il se produirait une élévation du taux hépatique dans les premières heures qui suivent l'injection du triton, avant même l'apparition de l'hypercholestérolémie. Or, il n'en est rien. La concentration hépatique du cholestérol ne suit pas la concentration dans le sang, mais augmente seulement après 72 heures lorsque le taux sanguin diminue. Or c'est précisément à ce moment que le triton disparaît du plasma (13). L'hypercholestérolémie que provoque le triton dépend donc étroitement de la concentration de ce dernier dans le sang et non d'un quelconque effet sur l'activité du parenchyme hépatique. S'il se produit une accélération de la

synthèse du cholestérol dans le foie elle doit être considérée comme un phénomène secondaire de compensation.

En résumé le triton WR 1339 se comporte comme une substance hypercholestérémiant non cholestéroligène. Au cours de nos expériences, il jouera donc essentiellement le rôle d'agent mobilisateur du cholestérol qu'il déversera dans le plasma. Le cholestérol circulant sera ainsi offert en quantité considérablement accrue à l'influence des iodothyronines et de certains de leurs analogues que nous nous proposons d'étudier.

Cependant avant d'entreprendre nos essais, il a été nécessaire de préciser le protocole expérimental, d'établir en particulier quels étaient pour le triton le mode d'introduction le plus favorable et les quantités à administrer. Nous avons effectué également des recherches afin de déterminer l'horaire et le mode d'administration des substances à essayer. Ce n'est qu'ensuite qu'ont pu être réalisés les essais proprement dits pour observer l'influence de diverses iodothyronines et de plusieurs de leurs dérivés sur l'hypercholestérolémie expérimentale provoquée par le triton. En rapprochant les courbes d'hypercholestérolémie des témoins ne recevant que le triton et celles des animaux traités en outre par les diverses substances à essayer on pourrait comparer le comportement de ces produits mais la comparaison quantitative de l'intensité des activités cholestérololytiques sur le test au triton sera effectuée à l'aide d'un artifice mathématique décrit plus loin.

L'exposé de cette partie de notre travail sera donc divisé en trois sous chapitres ; le premier consacré à la mise au point du protocole expérimental, le second à l'influence de la thyroxine sur l'hypercholestérolémie du triton, le troisième aux résultats obtenus avec les différents dérivés essayés, sur l'hypercholestérolémie, sous l'angle d'un test d'activité hypocholestérolémiante.

1 - MISE AU POINT DU PROTOCOLE EXPERIMENTAL -

a) Mode d'introduction du triton WR 1339 - Le triton est employé en solution à 10 % dans le mélange tampon de Mac Ilvain de ph = 7,5 dilué au 1/2. Ce tampon se prépare à partir d'une solution d'acide citrique 0,1 M et d'une solution de phosphate disodique 0,05 M qui sont mélangées dans la proportion de 13 parties de la première pour 86 parties de la seconde.

La solution de triton est administrée aux rats par voie endo-veineuse (31). Pour notre part nous avons choisi d'effectuer l'injection dans la veine du pénis. Cette voie d'introduction permet, en utilisant une seringue à insuline et une aiguille dite à injection hypodermique un dosage précis des quantités de solution administrée.

b) Dose optima du triton - Il convenait d'évaluer la quantité de Triton susceptible de créer l'hypercholestérolémie la plus favorable, compte tenu de la toxicité du produit.

Nous avons étudié dans ce but l'évolution de la cholestérolémie chez des rats traités par différentes doses du triton.

Trois lots de quatre rats mâles Wistar, pesant 100 grammes environ ont été employés.

Les animaux de la première série ont reçu une injection endoveineuse de 0,25 ml de la solution de triton à 10 pour cent. Les prélèvements de sang ont été effectués dans les conditions décrites plus haut, le premier avant tout traitement, le deuxième vingt-quatre heures après l'administration du tensio-actif, ensuite tous les jours pendant quatre jours.

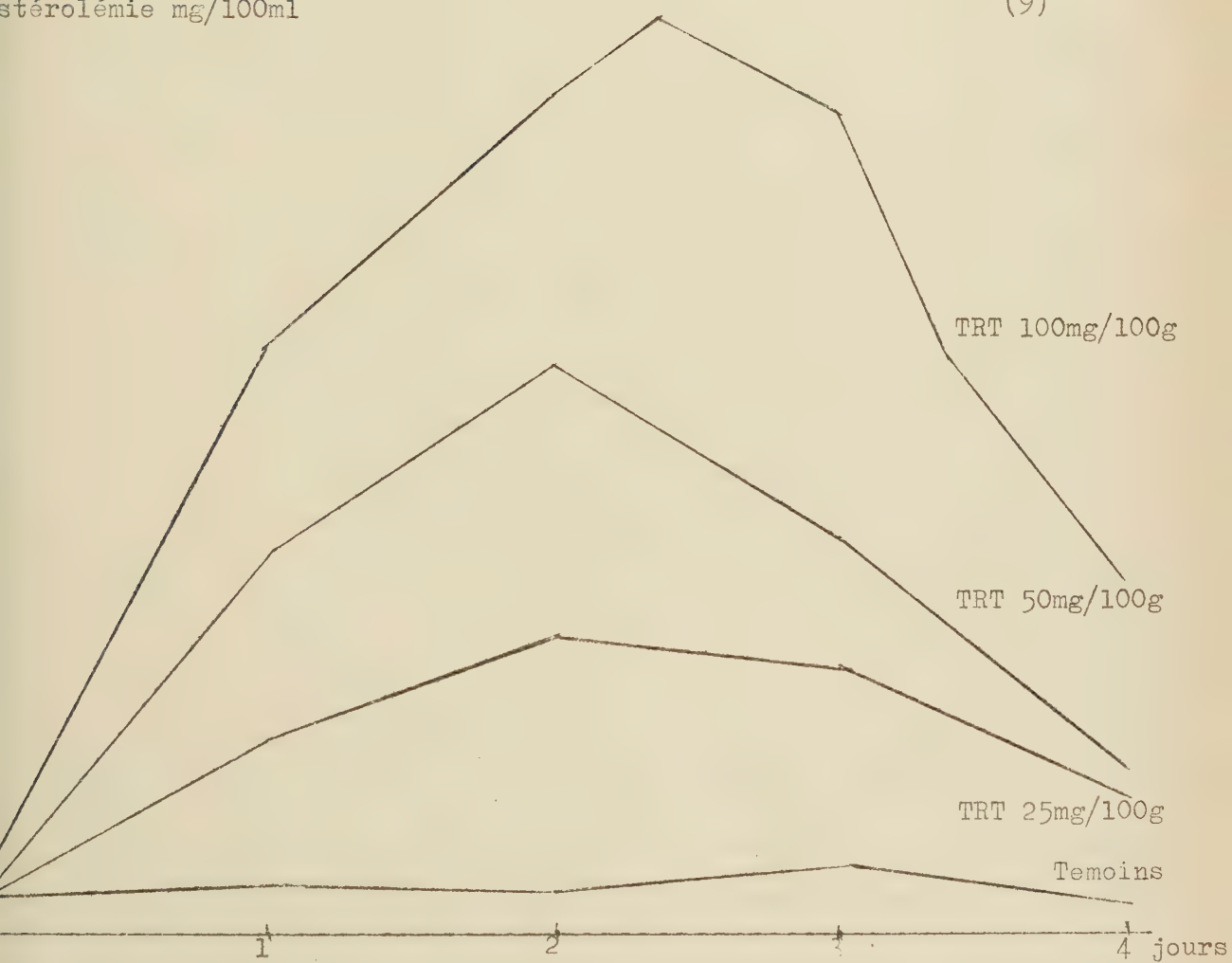
Un traitement similaire a été appliqué aux animaux de la série 2 mais des quantités doubles de triton ont été injectées.

Aux rats du dernier lot on a administré 0,5 ml d'une solution de triton à 20 pour cent. Le sang est recueilli deux fois par jour pendant quatre jours. Les résultats obtenus ont permis de tracer les courbes de la figure ci-après représentant les variations de la cholestérolémie en fonction du temps.

VARIATIONS DE LA CHOLESTEROLEMIE DU RAT
TRAITE PAR LE TRITON WR 1339

stérolémie mg/100ml

(9)



Discussion des résultats

Les courbes ci-dessus illustrent le pouvoir hypercholestémiant considérable du triton WR 1339. Un taux de cholestérol sanguin de 625 mg/100 ml représentant plus de dix fois la valeur de la cholestérémie initiale a pu être atteint sans que les animaux semblent en souffrir. L'effet dépend de la dose administrée. Chez les animaux traités par 100 mg de triton pour 100 g. de poids corporel, le cholestérol sanguin a atteint un peu plus de 600 mg/100 ml ; avec une dose deux fois moindre la cholestérolémie maxima est de 380 mg/100 ml ; elle est de 200 mg/100 ml lorsqu'on administre aux rats 25 mg de triton pour 100 g de poids, mais quelle que soit la quantité de triton injectée, l'effet hypercholestémiant commence dès les premières heures qui suivent le traitement et atteint son maximum après deux jours à deux jours et demi. Par la suite, la cholestérolémie diminue rapidement ; au quatrième jour on peut constater un retour presque total à la normale.

Il nous a paru que l'hypercholestérolémie du rat traité par 50 mg de triton WR 1339 pour 100 g. de poids corporel obtenue sans accidents toxiques était suffisamment importante et d'assez longue durée pour permettre chez cet animal un essai biologique d'activité hypocholestérémiant des iodothyronines et de leurs analogues. Aussi avons-nous choisi d'utiliser uniformément le tensioactif à cette dose pour créer un état hypercholestérémique expérimental lors des expériences ultérieures.

II - INFLUENCE DE LA THYROXINE T₄ SUR L'HYPERCHOLESTEROLEMIE EXPERIMENTALE -

Envisageant l'étude du pouvoir hypercholestérémiant d'un ensemble de substances, il nous a semblé que ce travail devait nous conduire à l'expression d'un résultat qui puisse avoir un point de comparaison, donc au choix préalable d'un témoin d'activité hypocholestérémiante. En d'autres termes, il convenait de comparer les effets obtenus avec chacun des corps essayés à ceux enregistrés au cours du traitement par une substance de référence : la thyroxine, la plus anciennement connue des hormones thyroïdiennes et celle dont le pouvoir hypocholestérémiant a fait l'objet du plus grand nombre de travaux. Or une telle comparaison n'avait de signification qu'en possession d'un protocole expérimental uniforme pour tous les essais.

Le mode opératoire décrit plus bas au sujet de la thyroxine a donc été observé pour toutes les expériences suivantes.

Mode opératoire - L'essai de la thyroxine a nécessité l'emploi de 6 séries de quatre rats mâles Wistar d'un poids moyen de 130 grammes.

Les animaux de la série I, série témoin, reçoivent seulement une injection de triton (50 mg/100 g.) dans les conditions décrites plus haut. Le même traitement est appliqué aux rats du second lot qui subissent en outre, pendant la durée de l'essai une injection intra péritonéale quotidienne d'une solution de DL

thyroxine 1,3 pour mille. Un volume de 0,25 ml de solution par animal correspond à une dose d'hormone de 250 ~~h~~ g/100 gr/jour. La première injection de thyroxine est effectuée immédiatement après celle de triton. Les sujets des séries suivantes sont traités par le triton et la DL thyroxine dans les mêmes conditions que ceux du lot II ; la dose de triton est uniformément de 50 mg/100 g. de poids corporel, tandis que celle de thyroxine est différente selon les séries d'animaux.

Elle est de 0,50 mg/100 g/jour pour les rats de la série .I

1	mg/100 g	II
1,5	mg/100 g	III
2	mg/100 g	IV

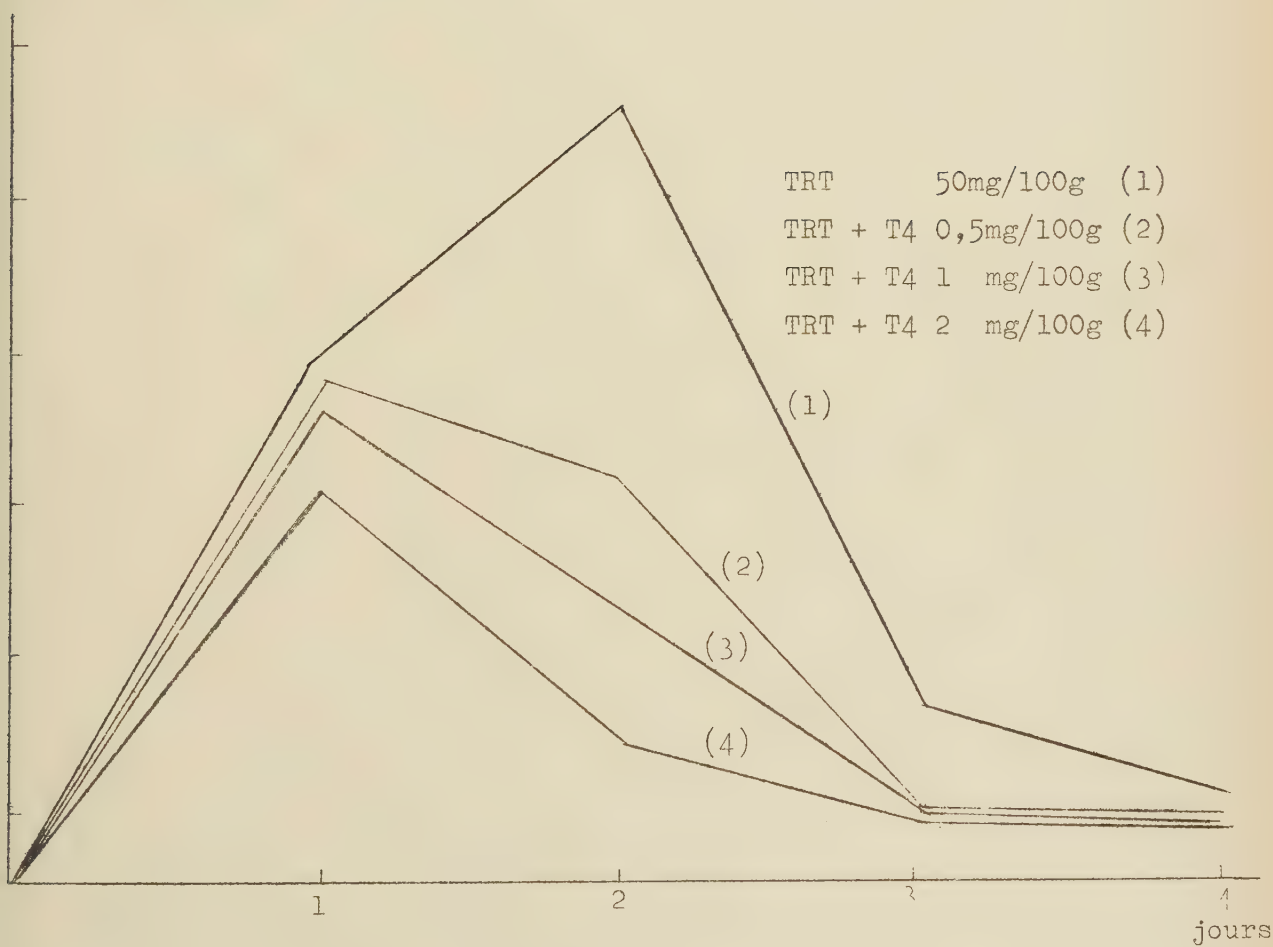
Les prélèvements ont été effectués à la veine caudale dans les conditions habituelles. On fait la première ponction avant tout traitement, la seconde, 24 heures après l'injection de triton. Par la suite, les animaux sont ponctionnés chaque jour.

Le dosage du cholestérol est mis en oeuvre après chaque prélèvement sur le sérum correspondant à chacune des séries. Les courbes de la figure N° 10, ci-après, représentent les effets hypocholestérémiantes observés chez les séries de rats traités par 0,5 mg, 1 mg et 2 mg de T4 par 100 gr. et par jour.

EFFET DE LA THYROXINE SUR LA
CHOLESTEROLEMIE DU RAT TRAITE PAR LE TRITON

estérolémie mg/100 ml

(10)



Discussion des résultats

1°) On constate que l'évolution de la cholestérolémie chez les animaux recevant le triton seul (figure 10) est nettement différente de celle que nous avons observée au cours d'un essai précédent chez les rats traités par le tensio-actif dans des conditions expérimentales rigoureusement identiques (figure(9)). Ceci indique que la sensibilité des animaux au triton varie beaucoup avec leur origine. Nous avons même constaté par la suite que des rats provenant d'un même élevage, mais qui nous étaient parvenus à quelques mois d'intervalle présentaient également des réponses différentes. Par contre, dans un même arrivage, les variations individuelles sont beaucoup moins considérables. Effectuant à huit jours d'intervalle, dans les mêmes conditions expérimentales le traitement par le triton chez deux lots de rats mâles de même poids provenant d'un seul arrivage, nous avons obtenu une hypercholestérolémie absolument égale dans les deux cas. On doit donc penser que pour être comparatifs, tous les essais devaient être effectués au même moment sur des animaux d'un même arrivage, ce qui paraît techniquement impossible. Dans la pratique, nous avons limité les risques d'erreur en n'effectuant aucun essai séparé. Chacune des expériences a porté simultanément sur des lots de rats traités par une substance à essayer et sur une ou plusieurs séries d'animaux traités par la thyroxine. Nous avons pu ainsi nous assurer de la constance de l'effet de cette dernière à l'occasion de l'étude des autres substances, ce qui favorise du

même coup le caractère comparatif des résultats. L'action hypocholestérémiantes des différentes substances prothyroïdiennes étudiées et celle de la thyroxine étudiée en même temps chez des rats de même âge, même origine et même arrivage pourront en effet être mise en parallèle dans les meilleures conditions.

2°) La thyroxine est douée d'une activité inhibitrice sur l'hypercholestérolémie provoquée par le triton WR 1339. L'effet qui varie avec la dose est évidemment d'autant plus intense que la dose est plus importante. On note qu'après vingt-quatre heures l'action de l'hormone ne fait que s'ébaucher et qu'elle deviendra beaucoup plus efficace entre la vingt-quatrième et la quarante-huitième heure. Dès le troisième jour, toutefois, l'essai devient moins significatif par suite d'un retour à la normale rapide du taux de cholestérol sanguin chez toutes les séries d'animaux.

III - ESSAI BIOLOGIQUE DE L'ACTIVITE HYPOCHOLESTEROLEMIANTE DE LA 3:5:3' TRIIODOTHYRONINE, DE LA 3:3':5' TRIIODOTHYRONINE DE LA 3:3' DIIODOTHYRONINE, DE L'ACIDE 3:5:3' TRIIODOTHYROACE-TIQUE ET DE L'ACIDE 3:5:3' TRIIODOTHYROPIONIQUE

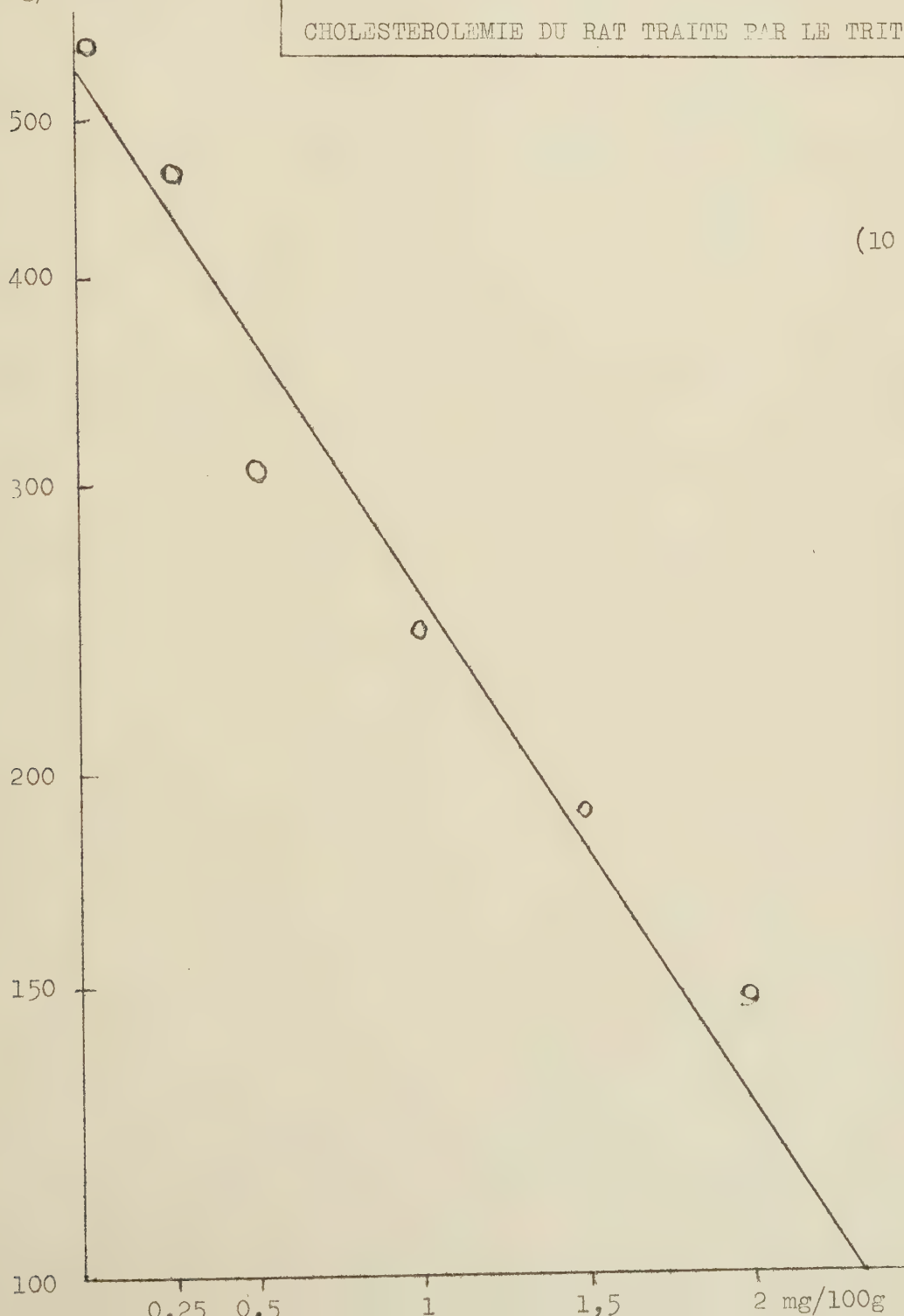
On peut examiner les effets cholestérolitiques de substances thyromimétiques sur deux plans différents. On pourrait considérer l'aspect qualitatif des observations recueillies. En comparant l'évolution de la cholestérolémie chez les animaux traités par le triton et par chacun des produits testés, on caractériserait

les comportements relatifs de ces substances et en particulier la rapidité d'action, la constance de l'effet ou sa fugacité ; mais il sera plus intéressant d'analyser quantitativement les résultats obtenus afin d'établir les activités comparées. Une représentation graphique permet une comparaison théoriquement rigoureuse des activités des différentes substances considérées. Il s'agit d'une représentation semi-logarithmique des effets observés en fonction des doses administrées. Grâce à cette convention, que nous adopterons, les points figuratifs des résultats d'un essai biologique se placent sur une courbe dont la partie qui nous intéresse se rapproche d'une droite. Le coefficient angulaire est lié à l'activité du produit essayé. Nous exprimerons ainsi nos résultats en portant selon une échelle logarithmique les effets observés c'est-à-dire les augmentations maximales de la cholestérolémie, qui sont généralement atteintes 48 heures après l'administration de triton tandis qu'en abscisse sont portés suivant une échelle arithmétique les doses quotidiennes des différents thyromimétiques administrés. Nous vérifierons si les points représentatifs correspondant à chacun des composés sont effectivement selon une droite. Dans l'affirmative chacune des droites aussi obtenues coupera l'axe des abscisses en un point qui définit la dose du produit correspondant théoriquement capable d'inhiber totalement l'hypercholestérolémie provoquée par l'injection endoveineuse de triton.

La figure suivante est obtenue en appliquant cette représentation graphique aux effets hypocholestérémiants de la thyroxine, suivant les résultats portés sur la courbe N° 10.

Cholestérolémie
mg/100ml

ACTION DE LA THYROXINE SUR LA
CHOLESTEROLEMIE DU RAT TRAITE PAR LE TRITON



Nous proposons d'étendre cette étude à la 3:5:3' triiodothyronine, à la 3:3':5' triiodothyronine, à la 3:3' diiodothyronine et aux acides 3:5:3' triiodothyroacétique et 3:5:3' triiodothyropropionique.

A) Etude de l'action de la 3:5:3' triiodothyronine (T3)

Les propriétés thyromimétiques de cette hormone ne diffèrent pas qualitativement de celles de la thyroxine. Tout au plus n'est-elle pas liée avec autant de force aux protéines plasmatiques (en particulier aux globulines α_2) et ainsi diffuse-t-elle dans les tissus et pénètre-t-elle dans les cellules plus facilement. Elle est ainsi beaucoup plus régulièrement et plus rapidement active que la thyroxine lorsqu'elle est administrée par voie buccale ; c'est sans doute ce qui lui a valu un succès populaire considérable aux Etats-Unis comme médicament du "Slow-down". (Sensation de fatigue.)

Mais si du point de vue qualitatif les effets de la triiodothyronine sont identiques à ceux de la thyroxine, ils en diffèrent quantitativement. La première possède pour tous les tests d'activité biologique envisagés jusqu'alors une activité nettement plus marquée que la seconde. Nous avons été ainsi conduits à l'utiliser à des doses beaucoup plus faibles. A ceci près les conditions expérimentales suivies au cours de cet essai ont été exactement celles de l'expérience précédente ; tant en ce qui concerne l'administration du triton que le

traitement ultérieur des animaux.

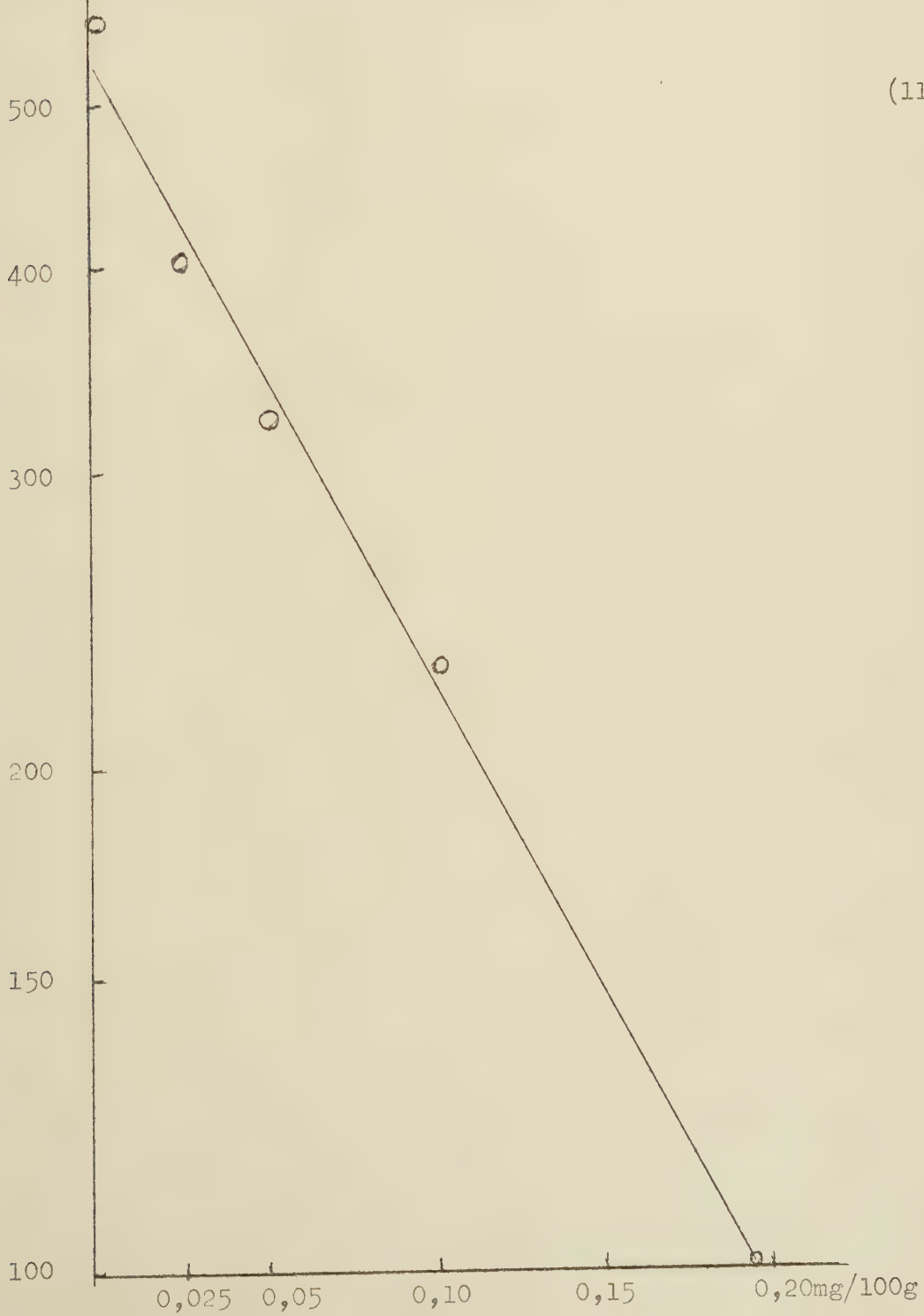
Quatre séries de quatre rats mâles Wistar, pesant en moyenne 120 g. ont été utilisés. Tous les animaux ont été traités par le triton (50 mg/100 g.). Les rats de la première série servant de témoins, ne subissant aucun traitement.

Ceux du second lot reçoivent en plus une injection quotidienne de solution de triiodothyronine rendue isotonique, correspondant à une dose de 0,025 mg/100 g/jour. Pour la troisième série, la dose quotidienne de triiodothyronine est de 0,05 mg/100 g/jour. Elle est de 0,10 mg/100 g/jour pour la quatrième série. Simultanément, à titre de comparaison, trois séries d'animaux de même âge et de même provenance que la précédente ont été soumis à l'injection de triton puis à un traitement par la thyroxine. Cette dernière a été administrée selon les séries à raison de 0,5, 1 et 2 mg/100 g/jour.

Les prélèvements de sang sont effectués tous les jours dans les mêmes conditions que précédemment. Les résultats des dosages de cholestérol sont portés sur le graphique N° XI ci-dessous à représentation logarithmique.

EFFET DE T₃ SUR LA CHOLESTEROLEMIE DU
RAT TRAITE PAR LE TRITON

Cholestérolémie mg/100ml



B) Etude de l'action de la 3:3' diiodothyronine (DiTh)

La 3:3' diiodothyronine prend naissance dans la glande thyroïde lors de la protéolyse catheptasique de la thyroglobine. Elle résulte de la condensation de deux molécules de monoïodothyrosine avec élimination d'une des chaînes alanines selon un mécanisme analogue à celui décrit par Harington (42) au sujet de la thyroxine. Elle a été mise en évidence dans le sérum et dans la thyroïde (69) (70) au même titre que la tétra et la triiodothyronine.

La 3:3' diiodothyronine présente les activités biologiques des autres hormones thyroïdiennes mais, cependant, avec une intensité un peu moindre. Sur la métamorphose du batracien, sur le métabolisme basal des animaux et comme agent préventif du goître expérimental, elle possède 80 % de l'activité de la thyroxine. Toutefois son influence sur le métabolisme des lipides en général et sur celui du cholestérol en particulier ne semble pas avoir été étudié jusqu'alors. Aussi nous a-t-il semblé opportun d'étudier l'effet de cette substance sur l'hypercholestéramie provoquée par le triton et de comparer les résultats obtenus au cours de cet essai avec ceux enregistrés au cours de l'étude de la thyroxine et de la 3:5:3' triiodothyronine.

Quatre séries de rats mâles Wistar pesant en moyenne 150 grammes ont été séparées. Les rats du lot I n'ont reçu qu'une seule injection de triton à la dose de 50 mg/100 g. dans les

conditions habituelles. Outre cette injection, les animaux des autres séries ont subi un traitement quotidien par la diiodothyronine. Cette dernière est administrée aux doses suivantes :

Série I 1 mg/100 g/jour

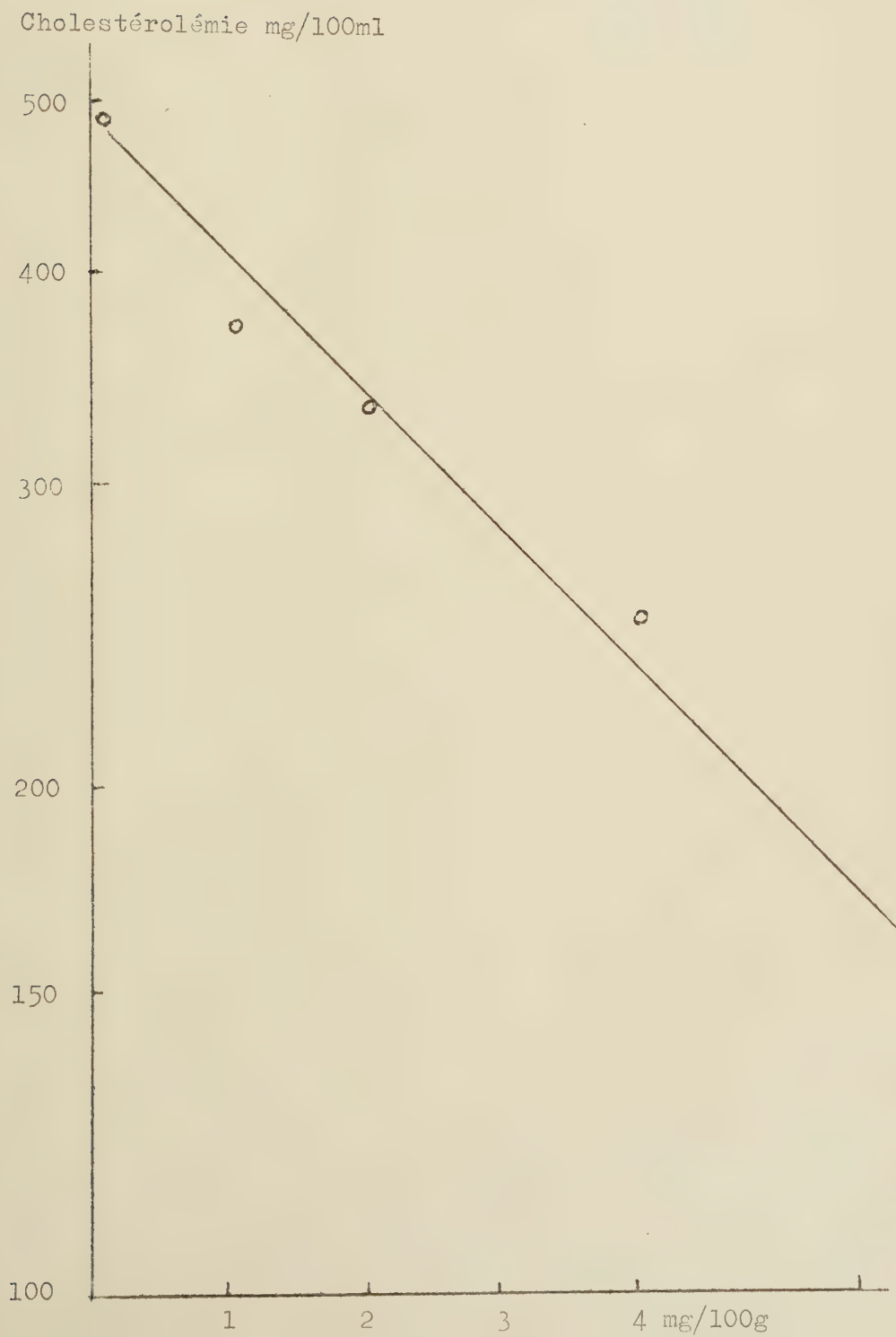
Série II 2 mg/100 g/jour

Série III 4 mg/100 g/jour

En outre, quatre rats de même âge et de même provenance que ceux des lots précédents et traités dans les mêmes conditions par le triton reçoivent chaque jour une injection de thyroxine (2 mg/100 g/jour).

Les prélèvements de sang et les dosages de cholestérol sériques ont été effectués dans les conditions habituelles. Les résultats obtenus sont portés en représentation semi logarithmique sur le graphique suivant N° 12.

EFFET DE DITH SUR LA CHOLESTEROLÉMIE
DU RAT TRAITE PAR LE TRITON



C) Etude de l'action de la 3:3':5' triiodothyronine (T'3)

La 3:3'/5' triiodothyronine a été mise en évidence dans la thyroïde où son mode de formation semble calqué sur celui des autres iodothyronines. Une condensation se produirait entre une molécule de monoïodothyrosine et une molécule de diiodothyrosine, avec élimination de la chaîne alanine de la diiodothyrosine.

Hormone thyroïdienne analogue en tous points aux autres iodothyronines de par sa formation et son origine, la 3:3':5' triiodothyronine possède cependant une activité thyromimétique très inférieure à celle de la thyroxine ou de la 3:5:3' triiodothyronine : les divers tests d'activité biologique prothyroïdienne indiquent que la position en 3:3'5' des substituants iodés défavorise considérablement les propriétés hormonales et assignent à la 3:3':5' triiodothyronine une action plusieurs dizaines de fois inférieure à celle de son isomère de position iodé en 3:5:3'. Toutefois, il ne semble pas que l'on ait jusqu'alors envisagé le rôle que la 3:3':5' triiodothyronine pouvait jouer sur le métabolisme du cholestérol et partant, sur le taux sanguin de ce stérol.

Six séries de rats comprenant chacun quatre animaux mâles d'un poids moyen de 130 grammes ont été séparées. La première série, témoin, subit un traitement par le triton aux mêmes doses et dans les mêmes conditions qu'au cours des essais précédents. Les cinq séries suivantes reçoivent la même injection de triton mais sont en outre traitées quotidiennement pendant la durée de

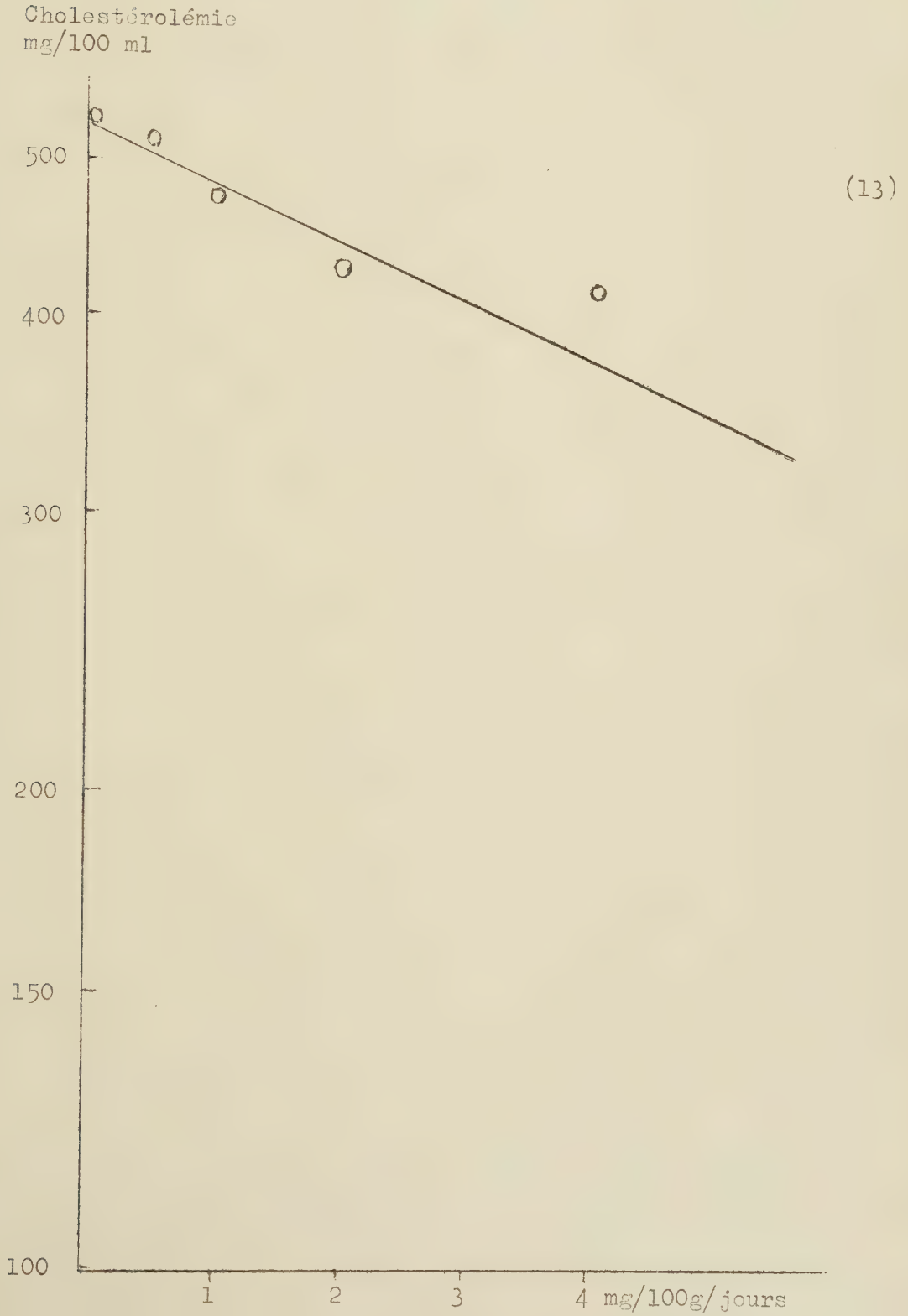
l'essai par la 3:3':5' triiodothyronine injectée par voie parentérale aux doses suivantes :

Série I	0,25 mg/100 g/jour
Série II	0,50 mg/100 g/jour
Série III	1 mg/100 g/jour
Série IV	2 mg/100 g/jour
Série V	4 mg/100 g/jour

Le produit est employé en solution aqueuse à 2 % rendue isotonique par le chlorure de sodium.

Les prélèvements du sang et les dosages de cholestérol sérique sont effectués chaque jour. Les résultats obtenus avec les séries II, III, ne présentent aucune différence significative avec ceux enregistrés avec la série témoin. Ceci indique qu'à des doses inférieures à 0,50/mg/100 g. la 3:3':5' triiodothyronine n'est pas active. Il n'a donc été tenu compte que des résultats obtenus le deuxième jour avec les séries IV, V, VI, pour établir la figure N° 13 qui représente l'intensité des effets de la 3:3':5' triiodothyronine en fonction des doses injectées.

EFFET DE LA 3:3':5' TRIIODOTHYROMIE
SUR LA CHOLESTEROLEMIE DU RAT TRAITÉ PAR LE TRITON



D) Etude de l'action de l'acide triiodothyroacétique (TA3)

L'acide 3:5:3' triiodothyroacétique n'est pas secrété par la thyroïde mais constitue un produit du métabolisme tissulaire de la triiodothyronine. Cette dernière subirait une série d'oxydations successives et il est très plausible de penser qu'au cours d'une première étape se formerait l'acide triiodothyropyruvique, d'ailleurs isolé de la bile dès 1954 (68) ; une décarboxylation ultérieure conduirait alors à l'acide triiodothyroacétique (73).

Le TA3 a longuement retenu l'attention des thyroïdologistes, car il est dans bien des cas actif in vitro, sans temps de latence (84). Un tel fait indiquerait, d'après certains, que le TA3 représente la forme de l'hormone thyroïdienne réellement active dans les tissus. Par ailleurs l'influence de ce composé sur le métabolisme des lipides et du cholestérol paraît proportionnellement plus accusée que celles de la 3:5:3' triiodothyronine ou de la thyroxine. Dès 1955 Lerman et Pitt Rivers (49) montraient que le TA3 administré à deux myxoedémateux provoquait, à doses moyennes, une chute du taux de cholestérol sanguin sans affecter le métabolisme basal des deux malades. Cette première observation fut bientôt confirmée (5) et, par ailleurs, on reconnut le pouvoir hypocholestérémiant de TA3 au cours d'essais d'athérome expérimental du poulet (56) (57).

Il était donc intéressant de connaître également l'influence de TA3 sur l'hypercholestérémie provoquée par l'administration de triton au rat.

Cet essai a été conduit sur six séries de quatre rats blancs mâles Wistar pesant en moyenne 175 grammes. Tous les animaux ont subi une injection endo-veineuse de triton (50 mg/100 g.) effectuée dans les conditions habituelles. Les rats de la première série, servant de témoins, ne reçoivent plus aucun traitement tandis qu'à ceux des lots suivants on administre quotidiennement par voie intrapéritonéale l'acide triiodothyroacétique en solution aqueuse à 2 pour mille, rendue isotonique par le chlorure de sodium.

Le TA3 est employé aux doses de :

Série I 0,25 mg/100 g/jour

Série II 0,50

Série III 1 mg

En outre, deux séries de quatre rats de même âge et de même origine que ceux des séries précédentes et également traités par le triton, reçoivent chaque jour pendant la durée de l'essai une injection intra péritonéale d'une solution de thyroxine rendue isotonique :

1 mg de T4/100 g/jour pour le premier lot

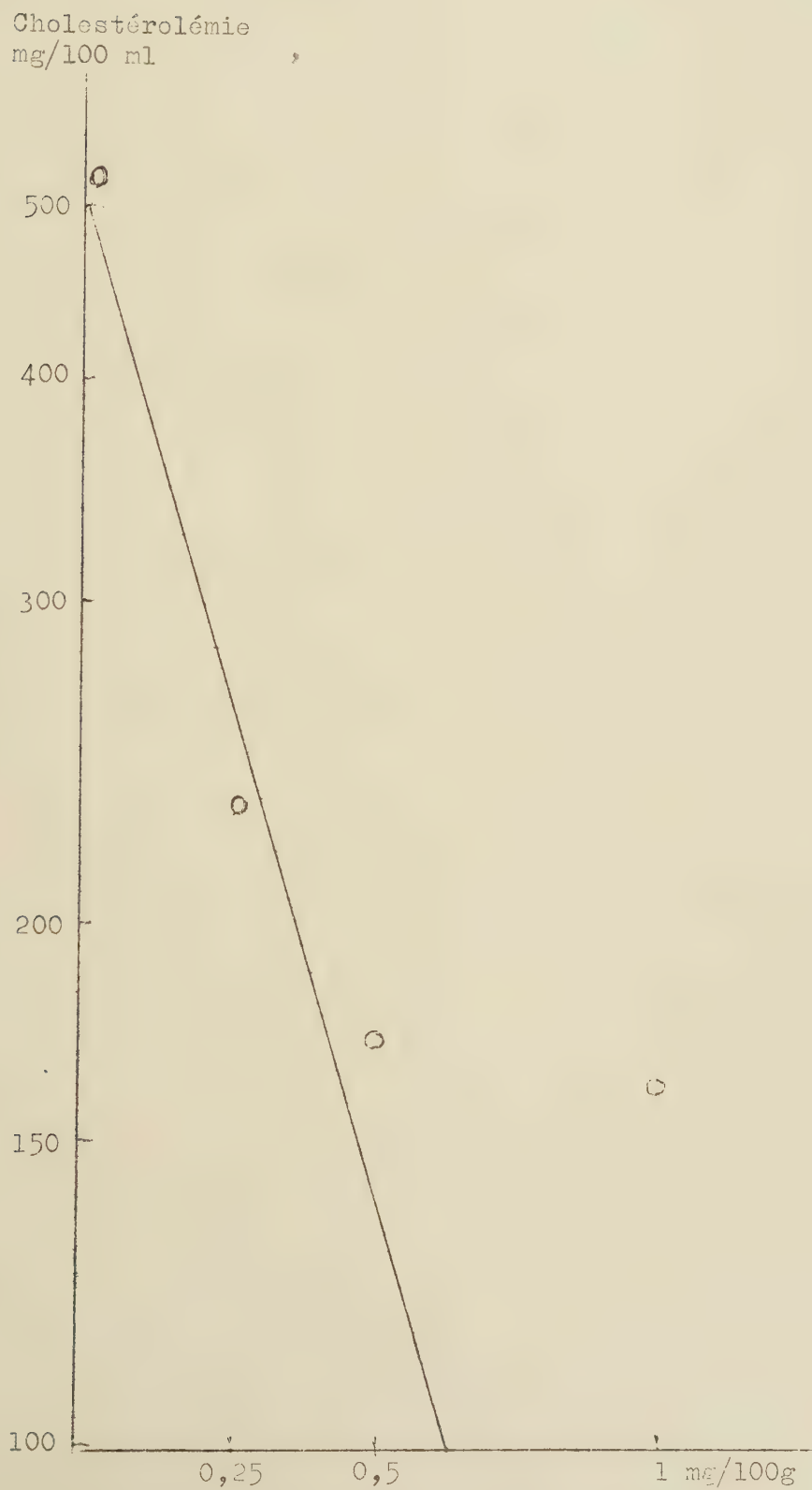
2 mg de T4/100 g/jour pour le second lot

Les prélèvements de sang sont effectués chaque jour afin de déterminer les taux de cholestérolémie après séparation du sérum.

On a porté sur le graphique ci-dessous selon une échelle semi logarithmique, l'augmentation maximale de ce taux en fonction des quantités de TA3 administrée quotidiennement.

Le dernier point placé à droite, en bas de la figure traduit un phénomène de saturation de l'organisme dont nous discuterons la signification plus loin.

ACTION DE L'ACIDE TRIIODOTHYROACETIQUE
SUR LA CHOLESTEROLEMIE DU RAT TRAITE PAR LE TRITON



E) Etude de l'action de l'acide 3:5:3' triiodothyropropionique (TP3)

L'acide 3:5:3' triiodothyropropionique semble avoir été mis en évidence dans les cultures de tissus incubés en présence de triiodothyronine et de thyroxine, mais son mode de formation à partir des hormones secrétées par la thyroïde reste inconnu. Le TP3 présente un exemple parmi les plus nets de dissociation des effets thyroïdiens. C'est un produit doué d'une activité considérable sur la métamorphose des batraciens : il agit sur le têtard de *Rana esculenta* à des doses 290 fois plus faibles que celles de thyroxine. Cet effet métamorphogène en fait la plus active de toutes les substances d'action thyromimétique connues à ce jour (72). Cependant son influence est beaucoup moins intense chez les mammifères : il est ainsi moins actif sur la consommation d'oxygène et le goître expérimental du rat que la thyroxine elle-même.

Son action sur le métabolisme des lipides ne semble pas avoir été étudiée et nous avons désiré connaître l'influence d'un tel produit sur l'hypercholestérolémie provoquée du rat traité par le triton (*).

Le TP3 a été essayé, dans les conditions expérimentales identiques à celles des expériences précédentes, sur quatre séries de 4 rats mâles pesant en moyenne 130 grammes. Tous les

(*) Très récemment, le TP3 a été essayé en clinique chez quelques malades hypercholestérolémiques (16).

animaux reçoivent l'injection endoveineuse habituelle de solution de triton. Une série témoin est constituée par des rats ne recevant plus aucun traitement par la suite tandis que ceux des lots suivants sont traités quotidiennement par le TP3 administré en solution aqueuse à 2/1000 aux doses suivantes :

Série II 1 mg/100 g/jours

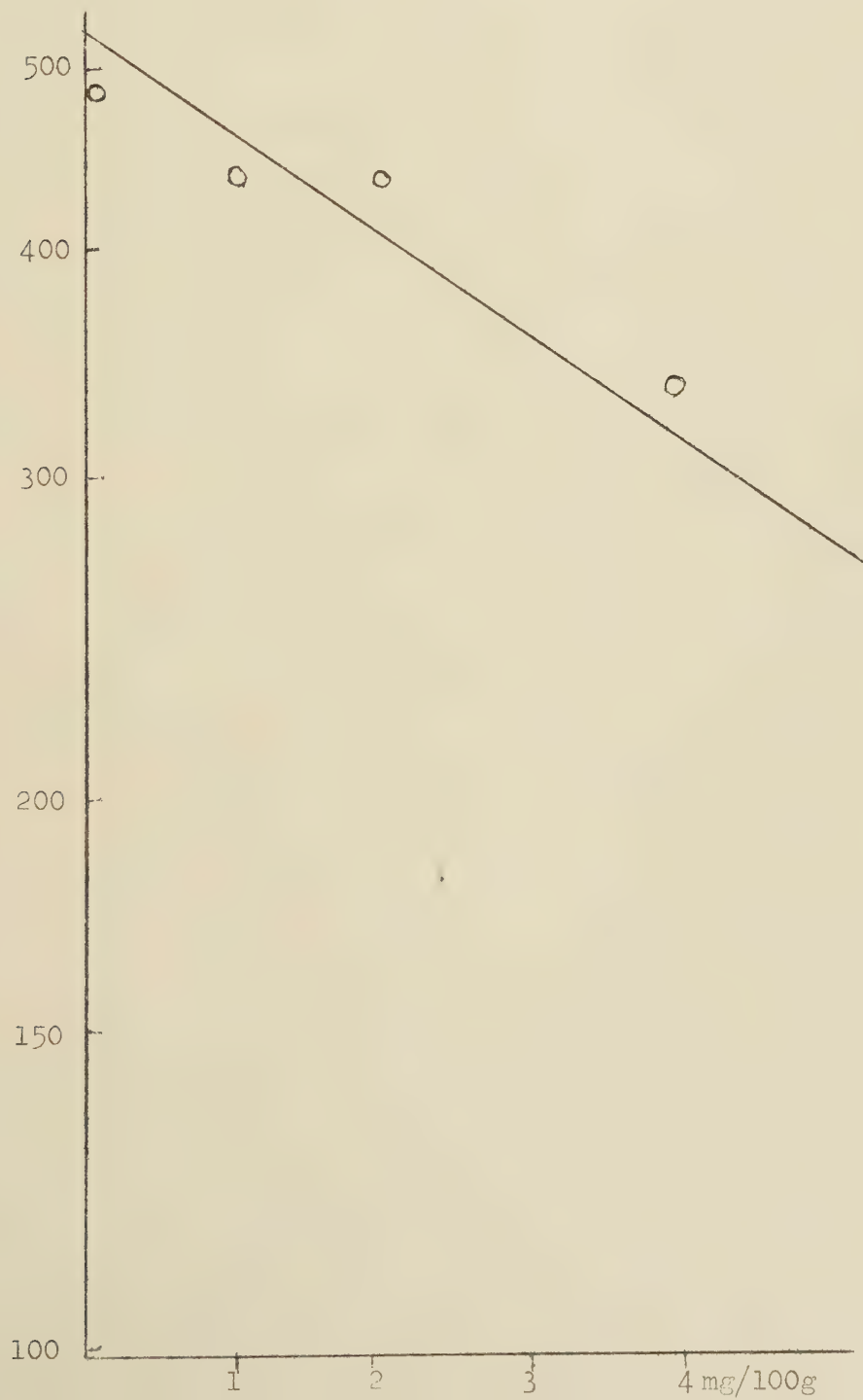
Série III 2 mg

Série IV 4 mg

Les dosages de cholestérol ont montré que l'hypercholestérolémie atteint dans toutes les séries, son maximum après 48 heures de traitement. La figure 15 représente les variations de la cholestérolémie déterminée à ce temps en fonction des doses de TP3.

ACTION DE TP_3 SUR LA CHOLESTEROLEMIE
DU RAT TRAITE PAR LE TRITON

Cholestérolémie mg/100 ml



Discussion des résultats

1°) Les figures du chapitre II permettent de constater que les iodothyronines et leurs analogues structuraux qui ont été essayés ne peuvent amener, quelle que soit la quantité administrée, la suppression totale de l'hypercholestérolémie déclenchée par une injection de triton. Au delà d'un certain seuil, l'augmentation des doses n'améliore plus l'effet freinateur sur la hausse du taux de cholestérol sanguin. Ainsi avec le TA₃ (figure N° 14) la dose de 1 mg/100 g/jour n'a pas été plus efficace que celle de 0,50 mg/100 g/jour et 3 mg de thyroxine/100 g/jour n'ont pas eu plus d'influence que 2 mg/100 g/jour (figure N° 10 bis).

2°) L'examen des graphiques figurant dans le chapitre II indique que de tous les composés employés, c'est la 3:5:3' triiodothyronine (figure N° 11) qui a été la plus intensément "cholestérololytique" puisqu'elle a été active à la dose du 1/10 mg. sur l'hypercholestérolémie déclenchée par le triton. Des doses dix fois supérieures de DL thyroxine ont été nécessaires pour obtenir le même effet. La représentation (figure N° 10 bis) semi logarithmique des résultats que nous avons adoptés permet d'ailleurs, en définissant la dose théorique de substance qui serait capable d'inhiber totalement l'hypercholestérolémie du triton, de traduire quantitativement les intensités d'action des thyromimétiques en comparaison de celle de la thyroxine.

L'on constate ainsi que l'effet inhibiteur de la thyroxine sur l'hypercholestérolémie du triton est reproduite par des doses deux fois plus faibles de 3:5:3' triiodothyronine ou 4,3 fois plus faibles d'acide 3:5:3' triiodothyroacétique ; et si l'on exprime conventionnellement par le chiffre 100 l'activité de T4, nous trouverons ci-dessous les chiffres caractérisant les activités des autres substances étudiées.

Activités comparées de quelques iodothyronines et analogues sur l'hypercholestérolémie provoquée par le triton.	
DL THYROXINE	100
3:3' DIIODO-DL-THYRONINE	54
3:5:3' TRIIODO-L-THYROXINE	1100
3:3':5' TRIIODO-DL-THYRONINE	19
AC. 3:5:3' TRIIODOTHYROACETIQUE	430
AC. 3:5:3' TRIIODOTHYROPIONIQUE	26

C O N C L U S I O N

Des variations considérables et brutales du taux de cholestérolémie ont lieu au cours du traitement des rats par une substance tensio-active (triton WR 1339). Des perturbations de cette ampleur ne se rencontrent jamais chez les animaux normaux non traités chez qui la concentration de cholestérol sanguin présente au contraire un certain caractère de fixité. De plus, il nous a fallu administrer aux rats en expérience des quantités des différents produits étudiés suffisantes pour inhiber efficacement l'installation de l'hypercholestérolémie, ou du moins la diminuer dans une proportion significative : les doses utilisées pour obtenir cet effet sont très élevées et sans commune mesure avec les quantités d'hormones secrétées normalement par le corps thyroïde.

Ces considérations indiquent que les résultats obtenus au cours de nos expériences avec le triton WR 1339 ne doivent pas être transposés dans le domaine de la pathologie. Ils ne sauraient rendre compte du rôle des substances essayées chez l'animal normal ; en fait, ils traduisent seulement l'évolution du taux de cholestérol sanguin lorsque ce dernier, déversé en quantité considérable dans la circulation générale, se trouve, en quelque sorte offert à l'appétit oxydatif des hormones injectées, lesquelles, au surplus, agissent également sur l'élimination biliaire du stérol.

Après avoir ainsi défini la signification de nos essais il devient possible d'en tirer les conclusions suivantes :

1°) Si l'on classe les iodothyronines dans l'ordre de leur activité sur l'hypercholestérolémie du triton, on constate qu'elles se placent dans le même ordre que lorsqu'on prend comme base de classement leurs autres activités thyromimétiques.

On se rend compte en outre que le rapport des activités hypocholestérémiantes des différentes iodothyronines ne s'éloigne pas de celui de leurs effets sur la métamorphose du batracien, la consommation d'oxygène des mammifères ou le goût expérimental du rat. On notera que la 3:5:3' triiodothyronine s'est révélée une fois encore comme la plus active des hormones thyroïdiennes, le composé lévogyre possédant un effet dix fois plus intense environ que la thyroxine racémique.

2°) L'acide triiodothyroacétique (TA3) possède une influence très marquée sur l'hypercholestérolémie expérimentale du rat et cet effet est nettement plus intense que les autres activités prothyroïdiennes, du moins chez le mammifère. Cette indiscutable dissociation des différentes propriétés thyromimétiques présente un intérêt théorique dans l'étude des rôles physiologiques respectifs des sécrétions thyroïdiennes et de leurs métabolites (58). D'aucuns ont également considéré ses conséquences thérapeutiques (64). Le TA3, hypocholestérémiant actif, et qui ne produit qu'une élévation modérée du métabolisme basal et du

rythme cardiaque a déjà été préconisé comme médicament des états athéromateux.

3°) Il existe un contraste évident entre le comportement du groupe des iodothyronines et celui de l'acide triiodothyroacétique. Chez les premiers les propriétés thyromimétiques semblent, en quelque sorte, former un tout. D'une intensité différente selon le produit, toutes les activités de chaque iodothyronine restent dans le même rapport avec les effets correspondants de la thyroxine. Ainsi la 3:5:3' triiodothyronine qui est environ dix fois plus active que la DL thyroxine sur la métamorphose du batracien, possède également un effet dix fois supérieur sur la consommation d'oxygène chez les mammifères et sur l'hypercholestérolémie expérimentale du rat.

On ne retrouve pas une telle unité avec les analogues acétique et propionique de la 3:5:3' triiodothyronine. De telles substances, douées d'un effet très important sur le tétard de la grenouille sont généralement peu actives chez le mammifère, le TA3 possédant néanmoins une influence singulière sur le catabolisme du cholestérol. Une telle différence de comportement de T3 et de ses analogues conduit à envisager une diversité dans leur mode d'action ; tandis que les iodothyronines agissent vraisemblablement toutes selon un même mécanisme, il est possible que leurs métabolites produisent leurs effets thyromimétiques suivant un processus légèrement différent.

TROISIEME PARTIE

Influence de certaines lésions hépatiques expérimentales
sur l'effet hypocholestérémiant de la thyroxine.

Le foie, carrefour des métabolismes de très nombreux constituants de la matière vivante, joue un rôle considérable dans l'évolution du cholestérol de l'organisme. Son influence s'exerce aux stades suivants :

1°) La biogénèse du cholestérol s'effectue dans de nombreux tissus mais c'est dans le foie qu'elle est de loin prépondérante (27). Le foie est en particulier la source essentielle du stérol circulant. On a, en outre, montré que la plupart des organes tenaient la majeure partie de leur cholestérol du plasma (28) (38).

2°) Siperstein et d'autres, ont montré (3) (79) (2) que la dégradation hépatique du cholestérol conduit en majeure partie aux acides biliaires et il est même probable que ce catabolisme intéresse plus de 75/100 du cholestérol utilisé dans l'organisme entier.

3°) Le foie joue le rôle d'organe d'excrétion pour le stérol lui-même comme pour ses produits de dégradation : les acides biliaires.

4°) Il est responsable de la régulation de la cholestérolémie.

Source du cholestérol de la circulation générale, il sert également d'organe de dépôt pour l'excès éventuel de stérol sanguin (37) (1) (15) (65). Il en résulte un taux d'échange très considérable entre le tissu hépatique et le sang et qui est estimé chez l'homme à 0,87 gramme par heure dans chaque sens. De plus il règle l'état physico-chimique du cholestérol circulant. Ainsi il participe au processus d'estérification du stérol et il conditionne la présence des esters de cholestéryle non seulement dans le plasma mais aussi dans d'autres organes comme l'intestin, les surrénales, les reins (42) (29). En outre, on admet que c'est le foie qui produit la disparition des chylomicrons très riches en cholestérol résultant du passage des lipides intestinaux dans la lymphe, chylomicrons qu'il assimile sous forme de lipoprotéines par combinaison avec des protéines spécifiques qu'il a lui-même fabriquées. Par ailleurs il est à l'origine des phospholipides dont on connaît l'influence sur les phénomènes d'équilibre physicochimique du cholestérol circulant.

Or à chacun des principaux stades ainsi esquissés du catabolisme intrahépatique du cholestérol, la thyroïde est intéressée.

1°) Les effets des sécrétions thyroïdiennes sur la biosynthèse du cholestérol ont suscité de nombreux travaux qui ont établi que :

- a) chez l'animal thyroïdectomisé ou hypothyroïdien, la synthèse du cholestérol est nettement diminuée ainsi qu'en font foi les résultats de plusieurs auteurs (8) (77)
- b) à l'opposé, ainsi que nous l'avons déjà dit l'administration de thyroxine accélère la biogénèse du stérol à partir de l'acétate marqué (55) (78).

2°) Les hormones thyroïdiennes conditionnent le catabolisme hépatique du cholestérol à l'état d'acides biliaires. Le foie d'un animal rendu hyperthyroïdien effectue cette dégradation beaucoup plus intensément que le foie d'un animal normal ou a fortiori que celui d'un animal thyroïdectomisé (90) (91).

3°) Les dysfonctionnements thyroïdiens modifient qualitativement et quantitativement l'excrétion biliaire d'acide cholique, de ses dérivés, et de ses conjugués aussi bien que celle du cholestérol lui-même. L'hypothyroïdie produit non seulement une diminution du volume de la bile déversée dans le cholédoque mais aussi son appauvrissement en cholestérol et en les divers produits de catabolisme, tandis que chez l'animal rendu hyperthyroïdien l'effet inverse est observé (22).

4°) Le maintien de la cholestérolémie qui est une fonction du foie est également contrôlé par la thyroïde et l'hyperfonctionnement de cette glande qui produit une baisse du taux sanguin du stérol conduit parallèlement à une augmentation de sa concentration hépatique (13).

Ces considérations permettent de penser que les effets hypocholestérémiantes des hormones thyroïdiennes pourraient être dans une large mesure, influencés par les états hépatiques des animaux en expérience. Elles nous ont conduit à étudier l'évolution de la cholestérolémie lorsqu'on administre de la thyroxine à des rats partiellement hépactomisés ou bien ayant subi une ligature du canal cholédoque. Un essai a également été effectué chez des animaux rendus hypercholestérolémiques par les effets simultanés du triton et d'une obstruction du canal cholédoque.

I - EFFET HYPOCHOLESTEREMIANTE DE LA THYROXINE CHEZ LE RAT APRES
OBSTRUCTION DU CANAL CHOLEDOQUE

C'est une constatation très ancienne que l'obstruction des voies biliaires provoque l'élévation de la cholestérolémie (80). Un tel effet qui peut d'ailleurs être produit chez l'animal d'expérience par la ligature du canal cholédoque, (10) (11) provient d'une concentration augmentée des acides biliaires dans le sang : on obtient le même résultat si on administre aux animaux en expérience des quantités suffisamment importantes d'acide cholique ou d'un de ses conjugués.

D'après certains, (30) l'élévation du taux sanguin des acides biliaires serait même la cause de l'hypercholestérolémie dont s'accompagnent certaines affections comme la néphrose, la xanthomatose, le diabète, l'infarctus du myocarde et même l'hypothyroïdie. Cette hypercholestérolémie paraît due à deux facteurs :

a) les propriétés tensio-actives des acides biliaires provoquent une véritable mobilisation du cholestérol de tout l'organisme dans le sang selon un mécanisme similaire à celui de l'hypercholestérolémie produite par l'injection de triton.

b) mais de plus l'obstruction biliaire conduit, peut-être indirectement à une exagération de la biogénèse hépatique des stérols (24).

Nous avons cherché à savoir quelle était l'influence de la thyroxine sur l'hypercholestérolémie provoquée par l'obstruction du canal biliaire. On sait que les substances thyromimétiques comme la thyroxine, qui agissent habituellement comme des hypocholestérémiantes, possèdent la propriété d'accélérer la dégradation du cholestérol à l'état d'acide biliaire. Ces substances ainsi produites en quantité exagérée et dont on empêche par ailleurs l'élimination n'allaient-elles pas modifier l'effet de la thyroxine sur le taux du cholestérol circulant.

Conditions expérimentales

Quatre séries de quatre rats thyroïdectomisés ont été utilisées pour cet essai. Les animaux de la série I n'ont subi aucun traitement tandis que ceux du lot suivant ont reçu une injection intra péritonéale quotidienne de DL thyroxine à raison de 2 mg/100 g.

Chez les animaux de la série III on a effectué la ligature

du canal cholédoque. Cette opération a également été pratiquée chez ceux du lot IV qui ont, de plus, reçu une injection quotidienne de DL thyroxine (2 mg/100 g/jour).

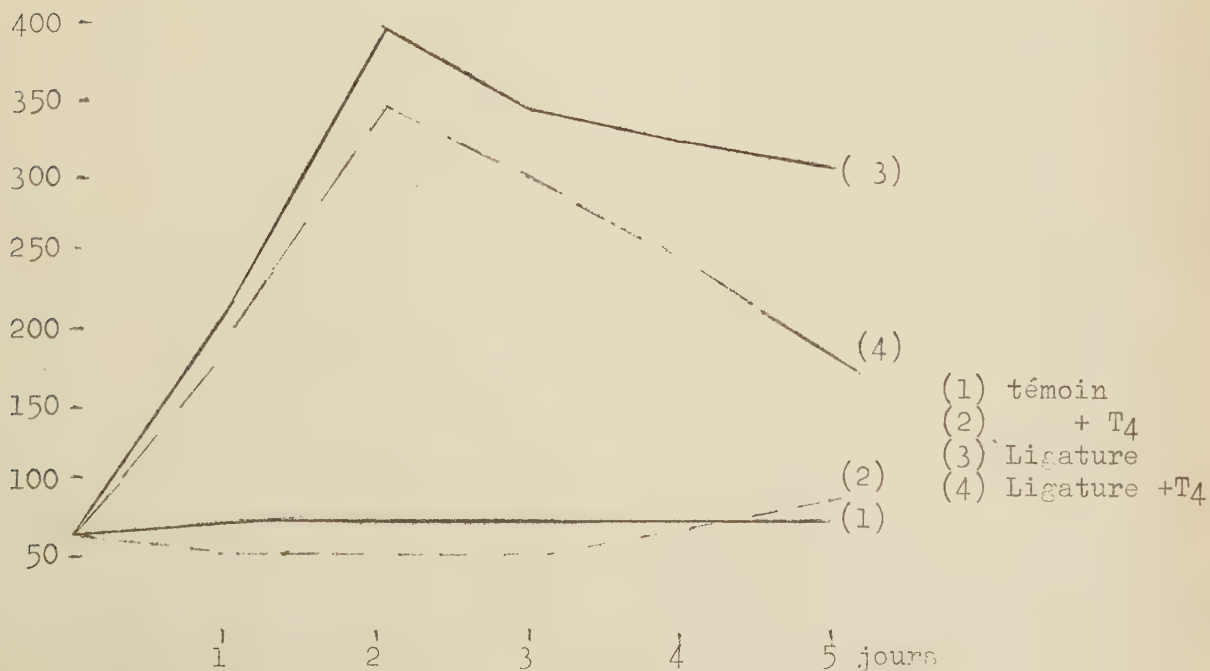
Résultats expérimentaux

Le dosage de la cholestérolémie est effectué quotidiennement pour chacune des séries sur le sérum après ponction de la veine caudale et les résultats obtenus figurent sur le graphique suivant.

ACTION DE T₄ SUR LA CHOLESTEROLEMIE DU RAT APRES LIGATURE DU CANAL CHOLEDOQUE

(16)

Cholestérolémie mg/100 ml



II - EFFET HYPOCHOLESTEREMIANTE DE LA THYROXINE CHEZ LE RAT SOUMIS A L'ACTION DU TRITON, APRES LIGATURE DU CANAL CHOLEDOQUE

L'obstruction des voies biliaires et le traitement par le triton ayant tous deux un effet hypercholestéremiant, qui se produit d'ailleurs selon un mécanisme semblable, lié à des phénomènes de tension superficielle, il était opportun d'étudier si ces deux influences s'additionnent ou non.

Par ailleurs la thyroxine s'oppose à l'hypercholestérolémie provoquée par le triton d'une part et, bien que plus faiblement, à celle provoquée par une ligature cholédocienne d'autre part ; il était intéressant de rechercher son effet lorsque les actions de ces facteurs hypercholestéremiants sont concomitantes.

Conditions expérimentales :

Quatre séries de quatre rats blancs mâles ont été utilisées pour cet essai. On réalise tout d'abord chez les animaux des séries 1 et 2 une ligature du canal biliaire. Vingt-quatre heures après cette opération, les rats ont reçu le triton en injection endoveineuse unique de la solution à 5 % dans le tampon de MC Ilwain dilué au 1/2 (50 mg triton/100 g de poids corporel). La série 1 ne subit ensuite aucun traitement tandis qu'une injection intra péritonéale de 2 mg de DL thyroxine/100 g est administrée quotidiennement aux rats du lot 2, la première étant effectuée immédiatement après l'administration de triton.

Les rats du lot 3 et 4 sont des animaux normaux chez lesquels les voies biliaires sont intactes, ils ont reçu l'injection de triton dans les mêmes conditions et à la même dose que les séries précédentes. De plus, les animaux du lot 4 sont traités par la thyroxine parallèlement à ceux du lot 2.

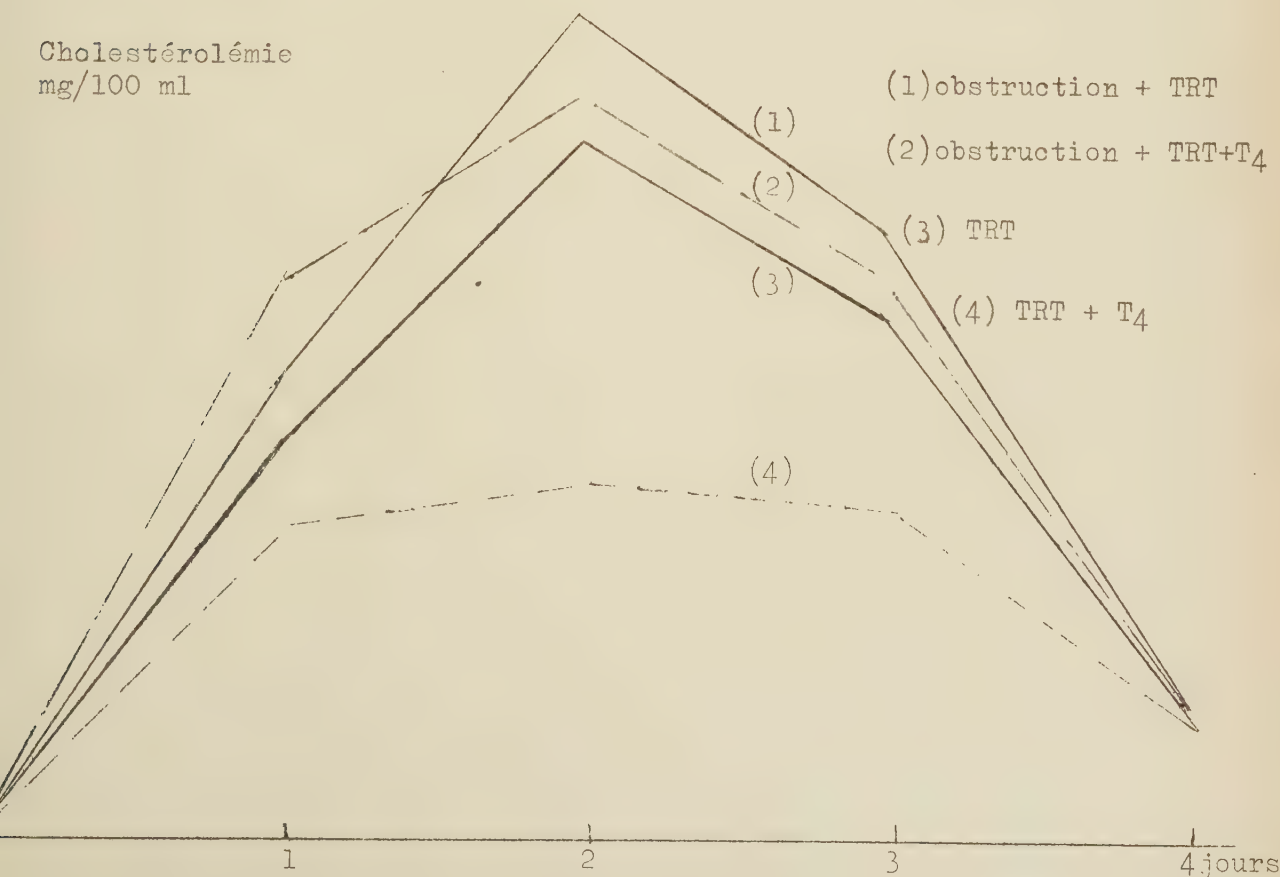
Résultats expérimentaux :

La cholestérolémie a été estimée chaque jour, après prélèvement du sang à la veine caudale et les courbes de la figure ci-après représentent les variations de ce taux en fonction du temps chez les différentes séries d'animaux en expérience.

ACTION DE T_4 SUR LA CHOLESTEROLEMIE DU RAT
APRES OBSTRUCTION CHOLEDOCIENNE ET ACTION DU TRITON

(17)

Cholestérolémie
mg/100 ml



III - ROLE DU TRITON ET DE LA THYROXINE APRES HEPATECTOMIE

PARTIELLE

L'opération de l'hépatectomie partielle a été mise au point chez le rat plus particulièrement pour étudier dans le tissu hépatique en voie de régénération différents métabolismes protidiques et lipidiques et divers processus enzymatiques (59) (32).

Mais on peut également considérer qu'elle permet de priver pendant plusieurs jours l'organisme de la majeure partie de son tissu hépatique. Elle consiste en effet à extirper, après les avoir ligaturés par un catgut, le lobe droit et le lobe médian, soit entre 68 et 73 % du poids total de l'organe (14). On constate une régénération rapide du foie ainsi lésé (21) et chez le jeune rat (animal d'une centaine de grammes) le tissu ainsi régénéré représente, après quatre jours, 80 % environ en poids du tissu extirpé. Néanmoins, pendant les quelques jours suivant l'hépatectomie, le rat est privé d'une partie importante du tissu hépatique, tissu dont on sait qu'il est responsable pour l'essentiel de l'anabolisme et du catabolisme du cholestérol. Dès lors, il nous a paru intéressant d'étudier quels allaient être chez ces animaux - d'une part l'influence d'un hypercholestérimiant comme le triton - d'autre part, l'effet de la thyroxine.

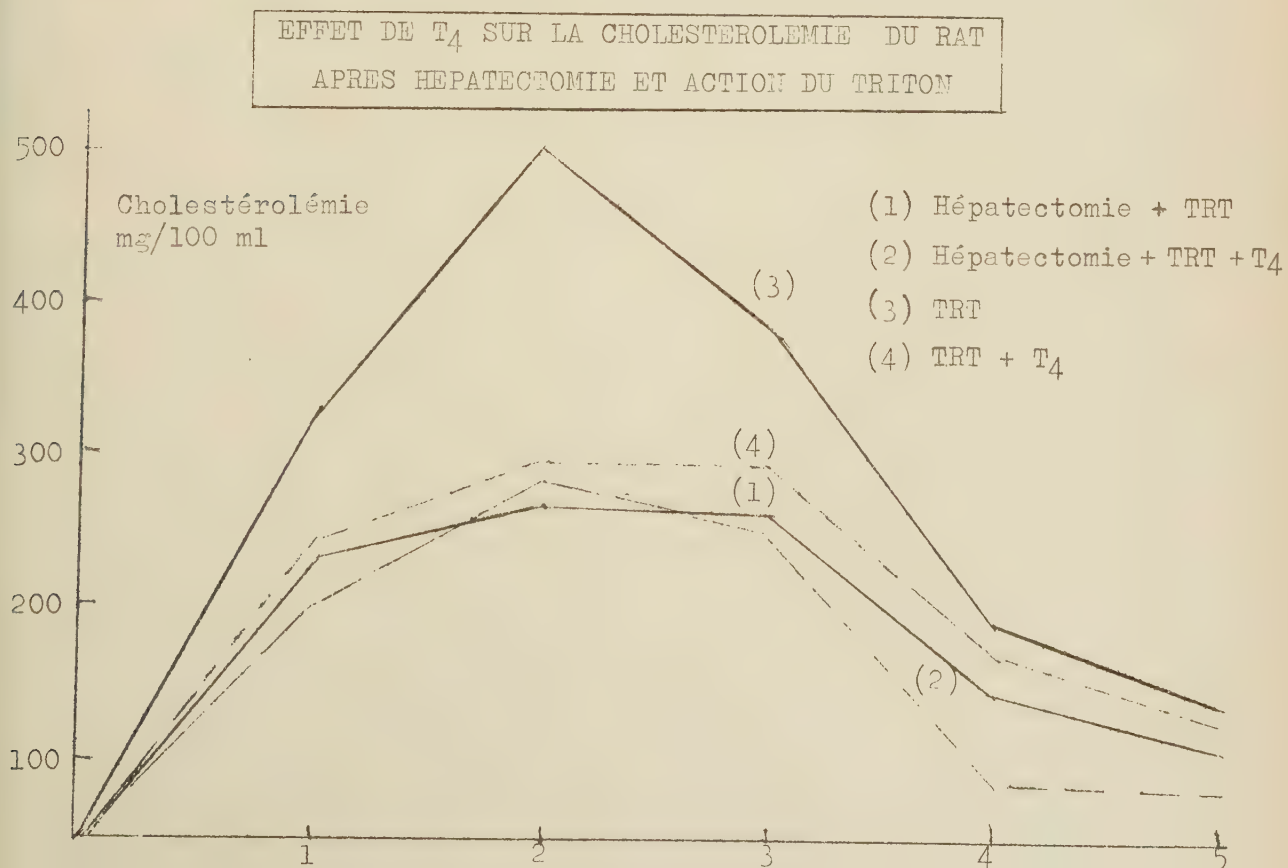
Partie expérimentale.

Quatre séries de quatre rats thyroïdectomisés depuis deux

mois et pesant en moyenne cent cinquante grammes ont été utilisés pour cet essai. Les animaux des deux premières séries ont été partiellement hépatectomisés selon la technique de M. Crandall employée par Garratini (14) ; en moyenne 72 % du foie ont été ainsi extirpé. Six heures après l'opération on administre le triton (50 mg/100 g) aux animaux. Ceux du lot II reçoivent en outre une injection de thyroxine (2 mg/100 g) ; injection renouvelée quotidiennement pendant la durée de l'expérience.

Un traitement identique par le triton est appliqué simultanément aux animaux normaux des séries III et IV. Les rats de la série IV reçoivent de plus une injection quotidienne de thyroxine (2 mg/100 g/jour).

Résultats expérimentaux.



Discussion des résultats et conclusions.

La simple lecture des trois graphiques précédents montre à l'évidence que :

1°) La thyroxine est en grande partie dépourvue de son activité hypocholestérémiant chez le rat ayant subi une obstruction des voies biliaires. Tout au plus exerce-t-elle alors une influence faible et tardive.

2°) La ligature du canal cholédoque n'entrave pas l'hypercholestérolémie que provoque le triton, mais on constate au contraire que chez les rats ainsi traités l'augmentation du taux du cholestérol sanguin est la résultante des effets convergents du triton lui-même et des acides biliaires bloqués dans la circulation générale. De plus on notera que la thyroxine n'a opposé aucune action à ce type complexe d'hypercholestérolémie.

3°) L'hépectomie partielle réduit dans une certaine mesure l'hypercholestérolémie due au triton, mais ne l'empêche pas complètement. Par contre chez les animaux opérés, la thyroxine ne produit plus aucun effet, du moins dans les quelques jours qui suivent l'ablation du tissu hépatique.

Ces faits appellent des commentaires et des discussions que l'on peut exposer de la façon suivante :

a) L'absence d'effet de la thyroxine chez le rat présentant

une obstruction des voies biliaires n'est aucunement paradoxale. L'activité catabolique de l'hormone s'exerce en effet dans le sens d'une production d'acides biliaires à partir du cholestérol. Or ces acides biliaires, dont l'élimination est empêchée par la ligature du cholédoque sont déversés dans la circulation générale où ils exercent leur action hypercholestérolémiante. Ainsi l'action de l'activité de la thyroxine sur la cholestérolémie se traduit-elle en quelque sorte par un statu quo, résultat de la superposition de deux effets antagonistes.

b) Le fait que la thyroxine ne s'oppose pas non plus à l'hypercholestérolémie provoquée par le triton chez les animaux ayant au préalable subi une ligature du canal cholédoque s'interprète également par la production d'acides biliaires à partir du cholestérol dont l'hormone amène la dégradation.

L'apparition d'un taux sanguin sensiblement plus élevé d'acides biliaires qui en résulte, tend à entretenir l'état hypercholestérolémique.

c) Les résultats enregistrés chez le rat hépatectomisé permet des conclusions de deux ordres :

1) Nous noterons tout d'abord que l'effet initial du triton observé chez cet animal semble constituer un argument en faveur des idées de Friedman et Byers sur le mode d'action du triton et de l'hypothèse selon laquelle celui-ci aurait une action périphérique de mobilisation du cholestérol (39) ce qui implique que la

biogénèse de ce dernier au niveau du foie ne se trouverait accélérée qu'indirectement par suite de la déplétion de son taux hépatique. S'il s'agissait d'une action directe du triton sur la synthèse hépatique du cholestérol, l'extirpation de la majeure partie du foie devrait en effet réduire dans des proportions considérables l'augmentation du taux du cholestérol sanguin. Or l'importance de celle-ci n'est ramenée lors de l'hépectomie que de 500 mg à 300 mg/100 ml environ. Si par contre on considère le point de vue de Friedman, un effet du triton amoindri dans ces proportions est parfaitement concevable pour un organisme privé en quelque sorte d'une grande partie de son réservoir naturel de cholestérol : le foie.

2) Nous avons d'autre part montré que lorsque l'animal d'expérience est hépatectomisé, l'injection de thyroxine ne s'oppose plus à l'hypercholestérolémie provoquée par le triton. Il se trouve ainsi confirmé que l'influence des hormones thyroïdiennes sur le catabolisme du cholestérol s'opère essentiellement au niveau du foie. Il est donc, a priori, concevable que l'ablation d'une partie importante de cet organe enlève à la thyroxine la possibilité d'exercer son action catabolique. Dans ce cas, les différentes étapes de la dégradation du cholestérol stimulée par la thyroxine ont lieu dans un territoire restreint qui même lorsqu'il effectue un travail maximum est incapable de s'opposer à l'action hypercholestérémiant du triton.

Les résultats que nous avons recueillis au cours de la

troisième partie de notre travail nous ont permis de constater l'influence considérable qu'exercent les états hépatiques sur l'activité hypocholestérémiant des hormones thyroïdiennes. On peut en effet tirer la conclusion que la thyroxine n'agit sur le métabolisme du cholestérol qu'à la condition que l'intégrité du tissu hépatique soit respectée. Un obstacle à l'excrétion de la bile aussi bien qu'une atteinte du parenchyme en diminuent considérablement l'effet chez le rat. Il serait intéressant de connaître si des relations de même ordre entre les états hépatiques et les effets des sécrétions thyroïdiennes sur le catabolisme des stérols existent chez les autres animaux et en particulier chez l'homme. Dans l'affirmative, cette question revêtirait une importance certaine pour la thérapeutique.

CONCLUSIONS GENERALES

Les propriétés hypocholestérolémiantes de la thyroxine et des substances apparentées ont un mécanisme original et ne reflètent pas seulement l'influence sur le métabolisme général. Leur étude doit donc être entreprise à part selon des techniques appropriées. Le test d'activité biologique hypocholestérolémiante mis au point chez le rat traité par le triton a permis de comparer quantitativement l'intensité du pouvoir d'élimination de quelques iodothyronines et de certains de leurs analogues structuraux sur le cholestérol circulant. Les résultats obtenus indiquent que les modifications de la position et du nombre des substituants iodés du squelette thyronine fournissent des corps dont les effets cholestérololytiques sont d'intensités différentes mais restent toutefois dans les mêmes rapports que les autres activités prothyroïdiennes comme l'accélération du métabolisme basal ou l'action métamorphogène sur la larve du batracien. En bref, le changement du nombre des atomes d'iode ou de leur point d'attache n'amène aucune "spécialisation" des propriétés thyroïdiennes en ce qui concerne les effets sur le métabolisme des lipides. Par contre on constate une véritable "dissociation" des effets thyromimétiques lorsqu'on altère la chaîne latérale

alanine. Les chiffres du tableau ci-dessous illustrent ces faits.

Corps essayés	Prévention du goître expérimen- tal du rat	Métabolisme basal du rat normal	Métamor- phose des tétards	Hypercho- lestéro- lémie expér. du rat
T 4	100	100	100	100
3:5:3' T 3	450	300	330	1200
3:3':5' T 3	5	5	5	17
3:3' T 2	82		80	33
acide 3:5:3' triprop.	100		29000	20
acide 3:5:3' triacét.	100		1900	435
La thyroxine est prise comme base et reçoit la valeur 100				

Il est intéressant de constater que parmi les analogues structuraux des iodothyronines se placent des substances dont l'efficacité sur les états hypercholestérolémiques est beaucoup plus marquée que les autres propriétés thyroïdiennes. Nous avons

d'ailleurs étudié plus longuement l'action de l'un de ces derniers, choisis parmi les plus importants : l'acide 3:5:3' triiodothyroacétique en comparaison avec celle de la thyronine dont il dérive : la 3:5:3' triiodothyronine. Les essais effectués dans diverses conditions expérimentales, chez le rat thyroïdectomisé, ont montré que l'influence hypocholestérolémiant de ces deux substances ne diffère que par leurs intensités. Elles agissent de façon qualitativement identique et en particulier nous n'avons pu mettre en évidence aucune différence dans leur rapidité d'action.

Un autre fait intéressant dans l'action cholestérolytique des substances thyromimétiques est le rôle considérable joué par le foie. Nous avons montré que la thyroxine ne possède d'action hypocholestérolémiant que chez les animaux dont la fonction hépatique est intégralement respectée. L'ictère expérimental par ligature du canal biliaire ainsi que l'ablation partielle du parenchyme hépatique en diminue dans une large mesure l'influence. De tels résultats montrent que l'influence des thyromimétiques sur le métabolisme du cholestérol s'exerce au niveau du foie. On peut penser qu'il s'agit d'un mécanisme d'élimination ou du moins que l'effet catabolique est prépondérant et masque les autres influences.

Table des auteurs

- 1 - ALFIN-SLATTER, R., AFTERGOOG, L., WELLS, G., et DEVEL, H
Arch. Biochem. Biophys. (1954), 52 , 180.
- 2 - BERGSTROM, S., et NORMAN, A.,
Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. (1953), 83 , 71.
- 3 - BLOCK, K., BERG, B., et RITTEMBERG, D.,
J. Biol. Chem. (1943) , 149 , 511
- 4 - BOYD, G., Biochem. J. (1953) , 55 , 892.
- 5 - BOYD, G., et OLIVER M.,
Bul. Schw. Akad. Wiss. (1927) , 13 , 384.
- 6 - BROWN, H., et PAGE, I., Circulation, (1952), 5 , 647.
- 7 - BRUICE, T., WINZLER, R., et KHARASCH, N.,
J. Biol. Chem., (1954) , 142 , 1219,.
- 8 - BYERS, S., ROSENMAN, R., FRIEDMAN, M., BIGGS, M.,
J. Exp. Méd. (1952) , 96 , 513.
- 9 - BYERS, S., et FRIEDMAN, M., Am. J. Physiol. (1952), 168, 297.
- 10 - BYERS, S., et FRIEDMAN, M.,
Proc. Soc. Eptl. Biol. Méd. (1953) , 82 , 425.
- 11 - BYERS, S., et FRIEDMAN, M.,
J. Exptl. Méd. (1953) , 97 , 511.

- 12 - CHAIKOFF, I., BROWN, G., et GREENBERG, D.,
in "Chemical Pathways of Métabolism"
Acad. Press. (New-york) éd. (1954), p 264.
- 13 - CORNFORTH, J., HART, P., REES, R., et STOCK, J.,
" Nautre " (1951) , 168 , 150.
- 14 - CRANDALL, M., et DRABKIN, D.,
J. Biol. Chem. (1946) , 166 , 653.
- 15 - DAM, H., PRANGE, I., et
Acta Physiol. Scand., (1955) , 34 , 141.
- 16 - DAUER, H., Mc GAVACK, T., et SWELL ; L.,
J. Clin. Endocrinol. Métab. (1959) , 19 , 490.
- 17 - DAYTON, S., DAYTON, J., DRIMER, F., et KENDALL, F.,
Circulation , (1954) , 10 , 595.
- 18 - DELMEZ, J., et ENGEL, E., Schweiz. Méd. Wschr. (1957) 87 , 1933
- 19 - DELSAL, JL., Bull. Soc. Chim. Biol. (1944) , 26 , 99.
- 20 - DELSAL, JL., Bull. Soc. Chim. Biol. (1944) , 26 , 239.
- 21 - DIANZANI, M., Biochem. Biophys. Acta (1957) , 17 , 391.
- 22 - ERIKSSON, S., Proc. Soc. Exptl. Biol. Méd. (1957) , 94 , 582.
- 23 - FRANZ, I., et HINKELMAN, B., J. Exptl. Méd. (1955), 101 , 225.
- 24 - FRANZ, I., et HINKELMAN, B., J. Exptl. Méd. (1955) , 101 , 225.
- 25 - FRIEDMAN, M., et BYERS, S., J. Exptl. Méd. (1953) , 97 , 117-130
- 26 - FRIEDMAN, M., et BYERS, S., Fédération Proc. (1957), 16 , 41.

- 27 - FRIEDMAN, M., BYERS, S., et MICHAELIS, F.,
Am. J. Physiol. (1952) , 168 , 292.
- 28 - FRIEDMAN, M., BYERS, S., et MICHAELIS, F.,
Am. J. Physiol. (1951) , 164 , 789.
- 29 - FRIEDMAN, M. et BYERS, S., J. Clin. Invest. (1955) , 34 , 1369.
- 30 - FRIEDMAN, M., BYERS, S., et ROSENMAN, R.,
dans "SCIENCE" , (1952) , 115 , 313.
- 31 - GARRATINI, S., MORPURGO, C., et PASSERINI, N.,
"Expérientia" (1956) , 12 , 347.
- 32 - GARRATINI, S., PAOLETI, R., PAOLETI, P.,
Arch. Inter. Pharmacodyn. (1958) , 117 , 114.
- 33 - GOLDBERG, R. et CHAIKOFF, I., Endocrinol. (1949) , 45 , 64.
- 34 - GOOLDEN, A., Lancet (1956) , i , 890.
- 35 - GOULD, R., LEROY, G., OKITA, G., KABARA, M., KEEGAN, B., et
BERGENSTAL, D., J. Lab. Clin. Méd. (1955) , 46 , 372.
- 36 - GOULD, G., in "Hormones and Athérosclérosis"
Acad. Press (New york) éd. (1959) P 75 - 88
- 37 - GOULD, G. et COOK, R.
in "Cholestérol" Acad. press. (New york) éd. (1958), P. 273-274
- 38 - GOULD, R., Fédération. Proce. (1951) , 10 , 191.
- 39 - GOULD, R., et COOK, R.,
in "Cholestérol" Acad. Press. (New york) éd. (1958) P. 284-285
- 40 - GROSS, J. PITT-RIVERS, R., Lancet (1952) , i , 439.

- 41 - HARRINGTON, C., et BERGER, G., Biochem. J., (1927) , 21 , 169.
- 42 - HARPER, P., NEAL, W., et HLAVACEK, G.,
Métabolism. Clin. and Exptl., (1953) , 2 , 69.
- 43 - HIRSCH, R., et Kellner, A.,
J. Exptl. Méd. (1956) , 104 , 1 - 13 et 15 - 24
- 44 - JOUHAN, P., HAZARD, C., PAILHERET, J., et BARRE, F.,
Ann. Endocrinol., (1958) , 19 , 473.
- 45 - KELLNER, A., CORREL, J. et LADD, A.,
J. Exptl. Méd. (1951) , 93 , 373.
- 46 - KENDALL, E., J.A.M.A. (1915) , 64 , 2042.
- 47 - KLEIN, H., et LIPMANN, F., J. Biol. Chém., (1953), 203, 95 et 101
- 48 - KURLAND, G., et LUCAS, J., J. Clin. Invest., (1955), 34 , 947
- 49 - LERMAN, J., et PITT-RIVERS, R.,
J. Clin. Endocrinol. Métab. (1955) , 15 , 653.
- 50 - LEVY, M., et LEVY, M., Bull. Acad. Méd. (Paris) (1931), 105, 666.
- 51 - LIPSKY, S., BONDY, P., Man, E., et Mc GUIRE, J.
J. Clin. Invest. (1955) , 34 , 950.
- 52 - MASON, R., HUNT, H., et HURXTHAL, L.,
New England J. Méd. (1930) , 203 , 1273.
- 53 - MARX, W., GUSTIN, S. et LEVI, C.,
Proc. Soc. Exp. Biol. Méd. (1953) , 83 , 43.
- 54 - MICHEL, R., et TRUCHOT, R., C.R. Soc. Biol. (1958), 152 , 1071.

- 55 - MICHEL, R., et TRUCHOT, R., C.R. Soc. Biol. (1959), 158 , 210
- 56 - MICHEL, R., TRUCHOT, R., et TRON-LOISEL, H.,
C.R. Soc. Biol. (1956) , 150 , 2082.
- 57 - MICHEL, R., CABANNE, F., TRUCHOT, R., et TRON-LOISEL, H.,
C.R. Soc. Biol. (1957) , 151 , 479.
- 58 - MICHEL, R., in "Annual Review of Physiology" (1956), P 473-476.
- 59 - PAOLETI, R., Istituto Lombardo, (1958) , 92 , 389.
- 60 - PETERS, J., et MAN, E., J. Clin. Invest. (1943) , 22 , 715.
- 61 - POLONOWSKI, M., BOULANGER, P. et SCHAPIRA, G.,
in "Pathologie chimique", Masson éd. (1952).
- 62 - POUMEAU-DELILLE, G.,
in "Techniques biologiques en Endocrinologie expérimentale
chez le Rat" Masson éd. (1953)
- 63 - RAULL, J., PEARSON, O., LIPSETT, M. et RAWSON, W.,
J. Clin. Endocrinol. Métab., (1956) , 16 , 1299.
- 64 - RAWSON, W., J. Endocrinol. Métab. (1956) , 16 , 1405.
- 65 - RIDOUT, J., LUCA. C., PATTERSON, J., BEST, C.,
Biochem. J. (1954) , 58 , 297.
- 66 - ROCHE, J., LISSITZKY, S., et MICHEL, R.,
C.R. Acad. Sci. (1952) , 234 , 1228.
- 67 - ROCHE, J., MICHEL, R., et TATA, J.,
Biochim. et Biophys. Acta, (1954) , 15 , 500.
- 68 - ROCHE, J., MICHEL, R., MICHEL, O., et TATA, J.,
in "Proceeding of the 2end Radio Isotopes Conférence" Oxford
Acad. Pes. (New york) éd. (1954) p 325.

- 69 - ROCHE, J., MICHEL, R., et TATA, J.,
C.R. Soc. Biol. (1954) , 148 , 1545.
- 70 - ROCHE, J., MICHEL, R., WOLFF, W., C.R. Acad. Sci. (1955) 240,251.
- 71 - ROCHE, J. MICHEL, R., WOLFF, W., et NUNEZ, J.,
C.R. Acad. Sci. (1955) , 240 , 921.
- 72 - ROCHE, J., MICHEL, R., TRUCHOT, R. et WOLFF, W.,
C.R. Soc. Biol. (1955) , 148 , 1738.
- 73 - ROCHE, J., MICHEL, R., WOLFF, W., et ETLING, N.,
C.R. Soc. Biol. (1954) , 148 , 1738.
- 74 - ROE, J., et KUETHER, C., J. Biol. Chém. (1943) , 147 , 399.
- 75 - ROTH, P., Ann. Endocrinol., (1953) , 14 , 857.
- 76 - ROSENMAN, R., FRIEDMAN, M., BYERS, S., Circulation (1952) 5,589.
- 77 - ROSENMAN, R., BYERS, S., et FRIEDMAN, M.,
J. Clin. Endocrinol. Métabl. (1952) , 12 , 1287.
- 78 - SHELLABARGER, C., et GODWIN, F., Endocrinol., (1954) , 54 , 230.
- 79 - SIPERSTEIN, M., JAYKO, M., CHAIKOFF, I., et DAUBEN, W.,
Proc. Soc. Exptl. Biol. Méd. (1952), 81 , 720.
- 80 - SOBODKA H., J. Mt Sinaï Hosp. NY (1941), 8 , 255.
- 81 - STRISOWER, B., GOFMANN, J., GALIONI, E., RUBINGER, J., POUTEAU,
J., et GURZVICH, P., Lancet (1957 , i , 120.
- 82 - TABACHNICK, I., et BONNYCASTLE, D., J. Biol. Chém. (1954)207,767.
- 83 - TATA, J. cité par RAWSON, R.,
J. Clin. Endocrinol. Métab. (1956), 16 , 1405.

- 84 - THIBAUT, O., et PITT-RIVERS, R., Lancet (1955), 268 , 285.
- 85 - THIBAUT, O., Ann. Endocrinol. (1956) , 17 , 35.
- 86 - THOMSON, J., et VARS, H., Am. J. Physiol., (1955) , 179 , 405.
- 87 - TROTTER, W., Lancet, (1956) , i , 885.
- 88 - TURNER, K., et STEINER, A., J. Clin. Invest., (1939), 18 , 45.
- 89 - VAN WESSEN, R., Master Thésis, Yale university (Newhaven-Gonn.)
(1953)
- 90 - WEISS, S., MARY, W., et HENKINS, G.,
Proc. Soc. Exptl. Biol. Méd. (1954) , 86 , 800.
- 91 - WEISS., S., et MARX, W., J. Biol. Chém. , (1955) , 213 , 349.

Vu,

NANCY, le 23.11.59

Le Président de thèse,

F. KAYSER

Vu et approuvé

NANCY, le 23.11.59

Le Doyen de la Faculté,

F. KAYSER

Vu et permis d'imprimer

NANCY, le 24 Nov. 1959

Le Recteur de l'Académie

Président du Conseil de L'Université

G. MAYER

T A B L E D E S M A T I E R E S

	Pages
I - Introduction générale - Plan du travail	1
II - Première partie :	
Influence de T3 et de TA3 sur les taux sanguin et surrénalien de cholestérol chez le rat thyroïdectomisé.	14
- Méthodes analytiques	16
- Etude du rat thyroïdectomisé par voie chirurgicale	20
- Etude du rat radiothyroïdectomisé	27
- Discussion des résultats	30
- Conclusion de la première partie.	34
III - Deuxième partie :	
Influence de diverses iodothyronines et de certains de leurs analogues sur la cholestérolémie du rat traité par le Triton WR 1339.	36
- Essai du Triton et mise au point du protocole expérimental	41
- Essai de T4	45
- Essai de T3	52
- Essai de DiTh	55
- Essai de T'3	58
- Essai de TA3	61
- Essai de TP3	65
- Discussion des résultats	68
- Conclusion de la deuxième partie.	70
IV - Troisième partie :	
Influence des états hépatiques sur l'effet hypocholestérémiant de la tyroxine.	73
- Etude des rapports entre le foie et le métabolisme du cholestérol	73
- Etude de l'action de T4 après obstruction biliaire	77
- Etude de l'action de T4 après obstruction biliaire et injection de Triton	80
- Etude de l'action de T4 après hépatectomie partielle et injection de Triton	82
- Discussion des résultats	84
- Conclusion de la troisième partie	84
V - Conclusion générale.	88

